

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Estudo epidemiológico do isolamento de
espécies do género *Candida* em amostras
recolhidas em Hospitais da zona de Lisboa**

Noémi Magro Velez

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudo epidemiológico do isolamento de
espécies do género *Candida* em amostras
recolhidas em Hospitais da zona de Lisboa**

Noémi Magro Velez

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutor Nuno Pereira Mira, Professor auxiliar
Instituto Superior técnico, Dep. Bioengenharia, Universidade de
Lisboa**

**Co-Orientador: Doutora Maria Manuel Lopes, Professora
auxiliar**

**Faculdade de Farmácia, Dep. Microbiologia e Imunologia,
Universidade de Lisboa**

2017

Resumo

As infecções causadas por espécies do género *Candida* estão entre aquelas consideradas pela Organização Mundial de Saúde como infecções emergentes, em parte devido ao aumento no número de estirpes resistentes às terapêuticas antifúngicas convencionais. Neste contexto o conhecimento dos agentes etiológicos subjacentes a essas infecções, bem como a caracterização do seu perfil de resistência, reveste-se de especial importância. Neste estudo foi analisada a frequência de isolamentos de espécies do género *Candida* spp. em mais de 1 000 isolados recolhidos de 17 centros de saúde hospitalares existentes na área de Lisboa cuja epidemiologia de candidemia e candidose não tinha sido examinada de forma exaustiva até então. Diferente da prática habitual nos estudos epidemiológicos, foram analisados isolados recolhidos de hemoculturas (normalmente os isolados que são associados à candidemia) mas também isolados recolhidos de amostras não estéreis, normalmente designados por comensais. Para além da caracterização da frequência dos isolados das espécies em diferentes produtos, também foi testada o seu perfil de resistência a um conjunto de antifúngicos com relevância na prática clínica. No geral, os resultados obtidos confirmam a elevada prevalência de *Candida albicans*, tanto nos isolados recolhidos a partir de produtos estéreis como nos isolados recolhidos a partir de produtos não estéreis. Observou-se também uma percentagem significativa de isolados pertencentes a espécies não-*albicans*, com ênfase para as espécies *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis* que foram predominantes. A elevada incidência destas três espécies é consistente com os resultados reportados em estudos epidemiológicos desenvolvidos anteriormente em Portugal e em muitas regiões do Mundo. A análise do perfil de resistência efetuada não permitiu fazer a classificação dos isolados pertencentes ao estudo B, para a anidulafungina, no entanto, foi possível concluir a existência de uma baixa incidência de resistência a fluconazol e anfotericina B entre todas as espécies. Conseguimos identificar nos produtos não estéreis, de ambos os estudos, isolados resistentes.

Palavras-chave: candidemia; candidíase; *C. albicans*; *Candida* não-*albicans*; resistência a antifúngicos

Abstract

Infections caused by species of the genus *Candida* are among those considered by the World Health Organization as emerging infections, in part due to the increase in the number of strains resistant to conventional antifungal therapies. In this context, the knowledge of the etiological agents underlying these infections, as well as the characterization of their resistance profile, are particularly important. In this study the frequency of isolations of species of the genus *Candida* spp. in more than 1 000 isolates collected from seventeen hospital health facilities in the Lisbon area whose epidemiology of candidemia and candidiasis had not been exhaustively examined until then. Differing from usual practice in epidemiological studies, isolates collected from blood cultures (usually isolates that are associated with candidemia) but also isolates collected from non-sterile samples, commonly referred to as commensals, were analyzed. In addition to the characterization of the frequency of the isolates of the species in different products, their profile of resistance to a set of antifungal agents with relevance in clinical practice was also tested. In general, the results confirm the high prevalence of *C. albicans*, both in isolates collected from sterile products and in isolates collected from non-sterile products. A significant percentage of isolates belonging to non-*albicans* species were also observed, with an emphasis on *C. glabrata* and *C. parapsilosis* species that were predominant. The high incidence of these three species is consistent with the results reported in epidemiological studies previously developed in Portugal and in many regions of the world. The analysis of the resistance profile did not allow classification of the isolates belonging to study B for anidulafungin, however, it was possible to conclude that there was a low incidence of resistance to fluconazole and amphotericin B among all species. We were able to identify non-sterile products from both studies as resistant isolates.

Key words: candidemia; candidiasis; *C. albicans*; non-*Candida albicans* *Candida* species; antifungal resistance;

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer muito à Professora Doutora Maria Manuel Lopes pelo voto de confiança que me deu, pela grande disponibilidade que sempre revelou em ajudar-me uma vez que sem ela o meu desejo de desenvolver e concretizar um projeto na área da Micologia nunca teria sido possível.

Por outro lado, estou eternamente grata ao meu supervisor Professor Doutor Nuno Mira que se revelou essencial, por me ter dado a oportunidade de eu fazer parte dos seus projetos científicos, de ter sido incansável em sugestões e ajudas, de ter sempre paciência para me ajudar a ultrapassar as minhas frustrações e por me ter motivado a ser cada vez melhor no trabalho que estava a desenvolver.

Especial agradecimento à Dra. Teresa Ferreira e à Dra. Vitória Rodrigues por me terem facilitado o acesso aos isolados clínicos usados neste estudo.

Estou igualmente grata a todos os colegas do Instituto Superior Técnico que me ajudaram na integração, nesta segunda casa, que se revelaram importantes para o sucesso desta etapa académica na minha vida, especialmente à Sara Salazar e ao Tiago Pedreira, que me apoiaram imenso no trabalho de laboratório e estiveram sempre disponíveis para me ajudar, à Andreia Lourenço, ao Pedro Pais, à Daniela Romão, ao João Santos e, à Mónica Rato que me orientou sempre que precisava de material de laboratório.

Um grande obrigada à minha família, em especial para a minha mãe e para o Fábio, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, incondicionalmente.

Por fim quero agradecer a todos os meus amigos pela força que me têm dado nestes últimos anos e especialmente nestes últimos meses.

Abreviaturas

<i>B. abstinens</i>	<i>Brettanomyces abstinens</i>
<i>C. africana</i>	<i>Candida africana</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
<i>C. kefyr</i>	<i>Candida kefyr</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C. lusitaniae</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>C. norvegensis</i>	<i>Candida norvegensis</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
<i>C. neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
D.O_{600 nm}	Densidade Óptica a 600 nm
EUA	Estados Unidos da América
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight
MH	Müeller-Hinton
NCAC	<i>Non-Candida albicans Candida</i>
<i>P. kudrivzevii</i>	<i>Pichia kudrivzevii</i>
<i>R. minuta</i>	<i>Rhodotorula minuta</i>
RPM	Rotações por minuto

RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
SDD	<i>Susceptible-Dose Dependent</i>
<i>T. asahii</i>	<i>Trichosporon asahii</i>
<i>T. inkin</i>	<i>Trichosporon inkin</i>
YPD	Yeast Peptone Dextrose

Índice:

1	Corpo do trabalho	10
1.1	Introdução	10
1.2	Objetivo.....	14
1.3	Materiais e Métodos.....	15
1.3.1	Estirpes e Meios de Cultura	15
1.3.2	Soluções de Antifúngicos	15
1.3.3	Determinação da suscetibilidade a antifúngicos	16
1.3.3.1	Método da difusão em disco	16
1.3.3.2	Crescimento em microplacas	18
1.4	Resultados e Discussão	19
1.4.1	Avaliação da suscetibilidade a antifúngicos	25
1.4.1.1	Resultados da prevalência de resistência nos isolados do estudo A	28
1.4.1.2	Resultados da prevalência de resistência nos isolados do estudo B	30
2	Conclusões	33
	Referências Bibliográficas	35
	Anexos	45
A1.	Atividade <i>in vitro</i> de cinco antifúngicos contra 18 amostras (primeiro ensaio 04/11/2015)	45
A2.	Atividade <i>in vitro</i> de cinco antifúngicos contra 9 amostras (segundo ensaio 23 a 29 de Novembro).....	46
A3.	Atividade <i>in vitro</i> de cinco antifúngicos contra 9 amostras (terceiro ensaio 21/12/2015)	47
A4.	Referências de repetição de ensaio (ensaio repetição 04/12/2015)	48
A5.	Atividade <i>in vitro</i> de cinco antifúngicos contra amostras pertencentes ao estudo B (Março a Abril de 2017)	49

Índice de Figuras:

Figura 1.1	Frequência das principais espécies de leveduras isoladas a partir da totalidade de amostras consideradas	20
Figura 1.2	Frequência das diferentes espécies de leveduras nos produtos estéreis e não estéreis examinados neste trabalho.	22
Figura 1.3	Distribuição dos tipos de produtos recolhidos com maior frequência a partir dos quais foram isoladas as quatro principais espécies de leveduras	23
Figura 1.4	Distribuição das diferentes espécies nos isolados de hemoculturas, em cada um dos hospitais considerados no trabalho	25
Figura 1.5	Representação esquemática do procedimento usado para preparar microplacas de 96 poços usadas para determinar a suscetibilidade a antifúngicos	26
Figura 1.6	Comparação de Densidades Óticas em caso de sensibilidade e resistência	27
Figura 1.7	Distribuição de isolados para cada antifúngico segundo testes de suscetibilidade efetuados para isolados do estudo A	28
Figura 1.8	Distribuição de isolados para cada antifúngico segundo testes de suscetibilidade efetuados para isolados do estudo B	32

Índice de Tabelas:

Tabela 1.1 Parâmetros de interpretação padrão de diâmetros de zonas de inibição. ...	17
Tabela 1.2 Frequência das diferentes espécies no total de isolados recolhidos.....	20
Tabela 1.3 Tabela de <i>Breakpoints</i> definidos para as diferentes espécies de <i>Candida</i> .	27

1 Corpo do trabalho

1.1 Introdução

Durante as últimas duas décadas os casos de fungemia têm aumentado a sua incidência ao redor do Mundo com ênfase para a Europa e os EUA (1). Em particular, as infecções causadas por espécies do género *Candida* (genericamente designadas por candidose) têm-se revelado um problema clínico em ascensão (2,3), sendo a candidemia - definida clinicamente como correspondendo a uma infeção que resulte uma cultura sanguínea positiva para *Candida* na presença de sinais e sintomas de infeção (4) - a manifestação mais comum de candidose invasiva (5), com taxas de morbilidade e mortalidade de relevo (3). As infeções sanguíneas provocadas por *Candida* spp. têm vindo a aumentar de forma mais proeminente em pacientes imuno-comprometidos (6) como sejam doentes transplantados, pacientes em regime de quimioterapia, recém-nascidos de baixo peso e indivíduos infetados com o vírus da imunodeficiência humana (7). Além de infeções sistémicas, as leveduras do género *Candida* também provocam infeções superficiais menos severas, geralmente localizadas nas mucosas vaginal e oral (8). É de notar que algumas das espécies do género *Candida* que causam estas infeções, como sejam *C. albicans* ou *C. glabrata*, são colonizadoras comensais do Homem, no entanto, em determinadas situações (como seja a redução da atividade do sistema imune) esta colonização por microbiota comensal, parece progredir para infeções superficiais ou sistémicas, nos casos mais graves.

A distribuição etiológica das infeções causadas por membros do género *Candida* mostra que *C. albicans* continua a ser a levedura mais prevalente nos EUA, na Europa e no Médio Oriente (9), destacando-se no desenvolvimento, quer de infeções invasivas, quer de infeções superficiais (10). No entanto, nos anos mais recentes o número de infeções causadas por espécies não *albicans*, designadas *Candida* não - *candida albicans* (genericamente designadas por NCAC) tem vindo a aumentar significativamente (10,11). Atualmente as espécies NCAC são responsáveis por aproximadamente 50% dos isolados que causam infeção (12). Nalguns casos o número de infeções causadas por espécies NCAC tem-se visto que pode mesmo ultrapassar a incidência observada para *C. albicans* (9,13). Em geral, *C. glabrata* tem aparecido como a segunda maior causa mundial de infeções invasivas, seguida de *C. parapsilosis*

e de *Candida tropicalis* (10,14). Estes resultados obtidos em estudos epidemiológicos mais localizados foram recentemente confirmados nos resultados do programa intercontinental SENTRY (15–17) (que abrange o Norte da América, a Europa, a Região Ásia – Pacífico e a América Latina) onde se verificou que as espécies com maior prevalência são, por ordem crescente, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*, *C. lusitaniae* e *Candida guilliermondii*. No estudo SENTRY mais recente (do ano 2015) as espécies de *Candida* apresentam-se distribuídas por cada zona continental e não no seu conjunto, permitindo observar que *C. glabrata* é a segunda levedura mais isolada na América do Norte e a Europa, a seguir a *C. albicans*, que continua a ser a responsável pela maioria dos isolados obtidos em todas as zonas abrangidas pelo estudo. Tanto na América Latina como na região Ásia – Pacífico, *C. tropicalis* é a espécie NCAC mais isolada. Estudos recentes revelaram também alguma divisão na Europa no que concerne à distribuição das espécies NCAC: enquanto no norte da Europa, *C. glabrata* é a principal levedura isolada, na Europa mediterrânica esse lugar é ocupado por *C. parapsilosis* (18). Outras espécies não – albicans minoritárias, cuja frequência de recolha se considera mais rara, têm sido igualmente identificadas: *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida lusitaniae* e *C. guilliermondi* (4,19,20), sendo que esta última tem registado um aumento na sua identificação em isolados recolhidos (19).

Em Portugal, como no Mundo, *C. albicans* é a espécie mais frequentemente recuperada de isolados provenientes de pacientes que sofrem de candidose (1–3,5,6,8,10–12,18,19,21–35). Quanto à distribuição das espécies NCAC tem-se verificado bastante divergência, consoante a região do país, o centro hospitalar ou o tipo de doentes que têm sido estudados. Concretamente, num estudo epidemiológico desenvolvido com isolados recolhidos a partir do Hospital de S. Marcos (23), em Braga, e, noutro estabelecimento de saúde também localizado em Braga, a espécie mais prevalente foi *C. albicans* (79%), seguida de *C. tropicalis* (5,6%) e de *C. glabrata* que apenas representou 4% dos casos de candidemia. Num outro estudo epidemiológico desenvolvido no Hospital de S. João, no Porto, a espécie *C. glabrata* foi apenas a quarta espécie mais frequentemente isolada de doentes com candidemia, sendo antecedida por *C. parapsilosis* e por *C. tropicalis* (1). Noutro estudo realizado tendo por base isolados recolhidos na unidade de transplantes do hospital universitário de Coimbra, os isolados recolhidos com candidemia apresentavam *C. parapsilosis* como a espécie NCAC mais

prevalente (34). Num estudo recentemente desenvolvido em unidades de cuidados intensivos neonatais portuguesas, as espécies mais frequentemente isoladas foram a *C. albicans* e a *C. parapsilosis* (35), sendo também essa a distribuição obtida num Hospital central oncológico de Lisboa que estudou casos de candidemia (6). Num estudo epidemiológico mais abrangente, que envolve hospitais das zonas norte, centro e sul do país, publicado em 2014, a espécie não-*albicans* principalmente responsável por casos de fungemia foi *C. parapsilosis*, juntamente com *C. glabrata* (2). No seu todo estes estudos demonstram que a epidemiologia das infeções invasivas causadas por espécies do género *Candida* em Portugal é relativamente semelhante ao descrito noutras partes do Mundo, embora se observe alguma variabilidade nas percentagens de incidência atribuídas às várias espécies NCAC entre centros clínicos.

Apesar de diferenças na identidade das espécies mais abundantes, é notório o aumento da incidência de infeções causadas por espécies NCAC em Portugal (21). Uma das razões subjacente a esta emergência está relacionada com a elevada resiliência das espécies NCAC ao fluconazol, o fármaco de primeira linha usado tanto no tratamento ativo como no tratamento profilático da candidose (11). Os resultados do programa SENTRY que monitoriza o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos nas diferentes regiões do Mundo demonstrou uma elevada frequência de resistência detetada para triazóis entre isolados de *C. glabrata* (36), sendo estes dados consistentes com o facto desta espécie apresentar logo de base uma muito maior tolerância aos azóis do que as restantes espécies do género *Candida* (9). Destaca-se o facto de esta última ter revelado uma suscetibilidade intrínseca diminuída ao recentemente lançado isavuconazol (9). Os níveis de resistência ao fluconazol são consideravelmente inferiores entre os isolados de *C. albicans* e *C. tropicalis*, para todas as regiões consideradas no estudo e, de *C. parapsilosis*, à exceção da região Ásia-Pacífico (36). Outra observação de relevo foi o facto de se verificar variação de suscetibilidade dos isolados de *C. glabrata* ao fluconazol consoante o local de onde os mesmos são isolados demonstrando-se que isolados provenientes do sangue ou de outros produtos estéreis apresentam maior índice de suscetibilidade, quando comparados com isolados recolhidos do trato genital (10). De salientar que no estudo de vigilância global ARTEMIS, publicado em 2005, Portugal foi considerado como um dos países nos quais a suscetibilidade ao fluconazol e ao voriconazol era das mais elevadas (10). O

posaconazol demonstrou-se pouco eficaz no que concerne a isolados de *C. albicans* e *C. krusei* (36).

Os três estudos epidemiológicos mais recentemente desenvolvidos em Portugal (2,6,7) onde se avaliaram perfis de suscetibilidade apresentam resultados semelhantes no que concerne à anfotericina B (37) com registo de apenas de 3 isolados resistentes, dois pertencentes à espécie *C. glabrata* e um a *C. krusei* (2). No que concerne à resistência aos azóis, um estudo realizado em 2004, no Hospital de São João, no Porto, revela uma maior resistência a fluconazol e voriconazol para isolados de *C. tropicalis* e *C. albicans* (1). Entretanto, verificou-se uma alteração na tendência da suscetibilidade de *C. albicans*, passando a ser juntamente com *C. parapsilosis* as principais espécies de *Candida* spp. responsáveis pela elevada sensibilidade a esses azóis (6).

1.2 Objetivo

A maior parte dos trabalhos epidemiológicos efetuados até hoje, especialmente os estudos feitos em Portugal, têm concentrado a sua análise em isolados recolhidos do sangue de doentes com candidemia deixando de fora a análise de isolados recolhidos de produtos onde estas leveduras habitam como comensais (como sejam por exemplo os exsudados vaginais).

Neste trabalho foi feito um levantamento exaustivo da identificação e estudo do perfil de resistência a alguns antifúngicos de dois conjuntos de isolados recolhidos entre vários hospitais da região de Lisboa (totalizando 1 341 isolados examinados) e recolhidos de produtos biológicos estéreis e não-estéreis. Os isolados foram recolhidos no âmbito de dois programas de vigilância do isolamento de espécies do género *Candida*, um estudo A que compreendeu 67 isolados recolhidos do Hospital 6, e um segundo estudo B, compreendendo 1 274 isolados que se distribuíram por 16 hospitais diferentes da rede pública e privada.

Pretendia-se com esta análise, entre outros aspetos, avaliar qual a prevalência de resistência a antifúngicos entre as populações comensais, considerando o reconhecido potencial que estas populações podem ter no desenvolvimento de infeções invasivas.

1.3 Materiais e Métodos

1.3.1 Estirpes e Meios de Cultura

Foram usados neste trabalho 618 isolados dos 1 341 que foram recolhidos no âmbito dos estudos A e B. Além destes isolados foram usadas as estirpes de referência *C. albicans* SC5314 e *C. glabrata* CBS138. Os isolados e as estirpes de referência foram mantidos criopreservados a -80°C em meio YPD suplementado com 87% glicerol (Merck).

O crescimento dos isolados e das estirpes de referência foi feito a uma temperatura de 30°C, com uma agitação orbital de 200 rpm, em meio YPD (Yeast Peptone Dextrose) líquido que contém, por litro, 20g de glucose (Merck), 20g de peptona bacteriológica (Oxoid) e, 10g de extrato de levedura (VWR).

Nos ensaios de determinação da suscetibilidade dos isolados aos antifúngicos, no estudo A, foi usado o meio MH (Müeller-Hinton) que contém, por litro, 38g de pó, de acordo com a literatura especificada pelo fornecedor (Becton, Dickinson and Company), com ausência de suplementação (não se acrescentou corante azul de metileno nem glucose como especificado em CLSI M44-A) e, posteriormente submetido a autoclavagem (121°C, 15 minutos e 1 atm).

Nos ensaios de determinação da suscetibilidade dos isolados aos antifúngicos, no estudo B, foi usado o meio RPMI (de Roswell Park Memorial Institute) que contém, por litro, 36g de glucose (Merck), 3g de L - glutamina (Sigma), 69.06g de MOPS (Ácido 3 – (N – morfolino) propanesulfónico, Sigma) e, 20.8g de meio RPMI - 1640 sintético (Sigma). Componentes do meio RPMI – 1640 encontram-se discriminados em EUCAST E.Dis 7.1 (38). Todos os meios foram preparados com água desionizada.

O meio YPD foi posteriormente submetido a autoclavagem (121°C, 15 minutos e 1 atm). O meio RPMI foi filtrado através de um filtro com tamanho de poro de 0.22 µm e conservado a 4°C até uso posterior.

1.3.2 Soluções de Antifúngicos

As soluções stock de antifúngicos foram preparadas a partir de antifúngicos em pó e usando o DMSO (Dimetilsulfóxido, Sigma) como solvente. Os antifúngicos testados foram anfotericina B (European Pharmacopoeia Reference Standard), fluconazol (Sigma), posaconazol (Sigma) e, voriconazol (Pfizer). Após preparação

foram armazenados em tubos *ependorff* de plástico de 15 mL e, preservados numa arca congeladora a -20°C.

Foram preparadas as seguintes soluções stock de antifúngicos: solução 1 - anfotericina B de 400 mg/L, solução 3 – fluconazol de 12,8 g/L, solução 5 - posaconazol de 100 mg/L, solução 7 – posaconazol de 200 mg/L e, a solução 8 – voriconazol de 800 mg/L. As restantes soluções (2,4,6,9) foram preparadas a partir das soluções anteriores.

1.3.3 Determinação da suscetibilidade a antifúngicos

1.3.3.1 Método da difusão em disco

A avaliação da resistência de um conjunto de 50 isolados, de um total de 67 recolhidos no estudo A, foi feita com base no método da difusão em disco. Para tal, a suscetibilidade dos isolados a um conjunto selecionado de antifúngicos foi feita usando os métodos padronizados recomendados pelo CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) e pela EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), que se encontram brevemente descritos nas referências (39) e (40).

Brevemente, usaram-se caixas de Petri com 85 mm de diâmetro com uma profundidade de meio MH agarizado de 4mm. Os antifúngicos testados foram voriconazol (discos contendo 1 µg - Frilabo), fluconazol (discos contendo 25 µg - Frilabo), posaconazol (discos contendo 5 µg - Frilabo), anidulafungina (discos contendo 5 µg) e anfotericina B (discos contendo 10 µg). Os discos contendo estes dois últimos antifúngicos foram preparados *in situ* antes do ensaio iniciar. Para tal impregnaram-se discos de papel (Liofilchem) com 25 µl de soluções contendo 0,2 mg/mL de anidulafungina (Pfizer) e 0,4 mg/mL de anfotericina B (European Pharmacopoeia Reference Standard). Ambos os antifúngicos foram dissolvidos usando DMSO (Dimetilsulfóxido, Sigma) como solvente. Após a impregnação dos discos, estes foram deixados à temperatura ambiente durante 10 minutos no interior de uma câmara de fluxo laminar.

As células dos diferentes isolados foram crescidas over-night a 30°C durante 24 horas em 5 mL de YPD líquido. No dia seguinte usou-se este pré-inóculo para preparar uma suspensão celular (usando água estéril como solvente) com uma densidade ótica a 600 nm de 0.05 (correspondente à turbidez padrão de 0.5 McFarland que é aquela recomendada a ser usadas nos ensaios). Finalmente foram espalhados 50 µL desta suspensão celular nas placas de Petri contendo o meio MH.

O diâmetro do halo de inibição do crescimento causado pela presença dos diferentes discos foi medido ao final de 24h de incubação a 37°C. A classificação dos níveis de resistência dos diferentes isolados foi feita com base nas referências bibliográficas (41); (42); (37); (39) e resumida na Tabela 1.1.

Tabela 1.1 Parâmetros de interpretação padrão de diâmetros de zonas de inibição. (37, 39, 41, 42)

Antifúngico	Conteúdo do disco	Espécies de <i>Candida</i>	Diâmetro da zona de inibição (mm)		
			Resistente (R)	Intermédio (I)	Sensível (S)
Anidulafungina	5	<i>C. albicans</i>	12-18	-	18-30
		<i>C. dubliniensis</i>	17	-	16
		<i>C. glabrata</i>	10-17	-	17-20
		<i>C. krusei</i>	0-13	-	15-20
		<i>C. parapsilosis</i>	-	-	9-20
		<i>C. tropicalis</i>	13-20	-	15-21
		Aplicável			
Anfotericina B	10	Leveduras	< 10	10-14	≥ 15
Voriconazol	1		≤ 13	14-16 (SDD)	≥ 17
Fluconazol	25		≤ 14	15-18 (SDD)	≥ 19
Posaconazol	5		≤ 13	14-16 (SDD)	≥ 17

1.3.3.2 Crescimento em microplacas

Para o estudo da suscetibilidade dos 1 274 isolados do estudo B usou-se um ensaio de crescimento em microplacas de 96 poços.

Após revisão dos isolados para posterior preparação das placas, verificou-se que apenas 568 dos 1 274 isolados que foram recolhidos nas instalações dos laboratórios LabLec, puderam ser usados, uma vez que alguns não tinham crescido após repicagem, outros encontravam-se ausentes da coleção e os restantes foram ocultados dos testes de suscetibilidade devido à gestão da logística envolvendo as diferentes espécies em função do tempo destinado para o desenvolvimento deste trabalho de campo, pelo que apenas foi avaliada a resistência destes.

Para tal planificou-se o trabalho de modo a que 15 dos 96 poços permanecessem em branco (funcionando como controlos negativos) e os restantes 81 poços funcionassem como *poços úteis* ocupados cada um deles com um isolado diferente. Nesse esquema foram construídas 10 placas de isolados.

Para preparar os diferentes testes de suscetibilidade 60 µL das soluções stock de cada um dos antifúngicos foi transferida para uma caixa de Petri estéril, realizando-se posteriormente uma diluição para um volume final de 6 mL com água desionizada estéril, obtendo-se concentrações entre 4 mg/L a 32 mg/L para o fluconazol, 0.064 mg/L a 0.5 mg/L para o posaconazol, 0.125 a 2 mg/L para o voriconazol e de 1 mg/L para a anfotericina B. 50 µL de cada uma dessas soluções de antifúngicos foram pipetados para cada um dos 96 poços, aos quais se adicionou posteriormente 100 µL de meio RPMI 2x concentrado e 30 µL água desionizada estéril. A estes 180 µL (50 µL antifúngico + 30 água + 100 RPMI 2x concentrado) foram adicionados 20 µL da suspensão celular.

Com este *setup* experimental a concentração final de cada antifúngico nas diferentes placas foi de 1 mg/L de anfotericina B, para todas as espécies consideradas e, no que concerne aos azóis, a concentração final de fluconazol foi de 4 mg/L e de posaconazol foi de 0,064 mg/L para *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e outras espécies avaliadas (*C. kefyr*; *C. lusitaniae*; *C. guilliermondi*; *Candida norvegensis*; *C. sake*; *Saccharomyces cerevisiae*). No caso da levedura *C. glabrata*, o fluconazol apresentou-se com 32 mg/L de concentração final e o posaconazol com 0,5 mg/L. É importante realçar que *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol, porém

apresenta uma concentração de posaconazol final de 0,25 mg/L. O voriconazol apresenta para *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e outras espécies avaliadas (*C. kefyr*; *C. lusitaniae*; *C. guilliermondi*; *C. norvegensis*; *C. sake*; *S. cerevisiae*) uma concentração final de 0,125 mg/L e, para *C. glabrata* e *C. krusei* de 2 mg/L.

Para obter a suspensão celular a inocular nas placas contendo os diferentes antifúngicos os isolados foram cultivados durante cerca de 17h em meio YPD a 30°C e com uma agitação orbital de 200 rpm, em microplacas de 96 poços. No dia seguinte retiraram-se 20 µL da suspensão de células obtida para uma nova placa de 96 poços, aos quais se juntaram 180 µL de água desionizada estéril. Desta última, foram usados 20 µL de suspensão celular de forma a poder inocular as placas contendo antifúngicos com uma D.O_{600nm} de 0.0125, o valor de referência recomendado pela EUCAST para o teste de suscetibilidade a antifúngicos em isolados de *Candida* (38).

Após inoculação as placas de 96 poços contendo os antifúngicos foram incubadas a 37°C, sem agitação, durante 24 horas, de acordo com a metodologia recomendada pela EUCAST (38). Além das placas contendo os antifúngicos foi também inoculada uma placa contendo apenas meio RPMI (substituíram-se os 50 µL correspondente à solução de antifúngico por água desionizada estéril) para controlo do crescimento das estirpes. Ao fim de 24h as células foram ressuspensas e a D.O_{600nm} lida num leitor de microplacas.

Os isolados que apresentaram um controlo anormal, ou seja, com valores de D.O inferiores a 1,5, não foram considerados para posterior classificação quanto à suscetibilidade aos antifúngicos em avaliação neste trabalho.

1.4 Resultados e Discussão

Os 1 341 isolados recolhidos no âmbito dos estudos A e B distribuíram-se por 17 unidades hospitalares da rede pública e privada, correspondendo a 1 103 doentes diferentes. Especificamente, foram recolhidos 67 isolados do hospital 6, 174 do hospital 3, 347 do hospital 1, 295 do hospital 2, 150 do hospital 4, 126 do hospital 5 e, 177 noutros pontos de recolha (entre Junho 2014 e Fevereiro 2016).

A identificação dos isolados foi feita por MALDI-TOF nos hospitais onde os mesmos foram recolhidos. Dessa análise resultou a seguinte distribuição por espécie:

Tabela 1.2 Frequência das diferentes espécies no total de isolados recolhidos.

Espécies de leveduras	Nº de isolados recolhidos
<i>C. albicans</i>	924
<i>C. glabrata</i>	150
<i>C. parapsilosis</i>	66
<i>C. tropicalis</i>	56
<i>C. krusei</i>	32
<i>C. kefir</i>	11
<i>C. lusitaniae</i>	10
<i>S. cerevisiae</i>	18
Outras	15

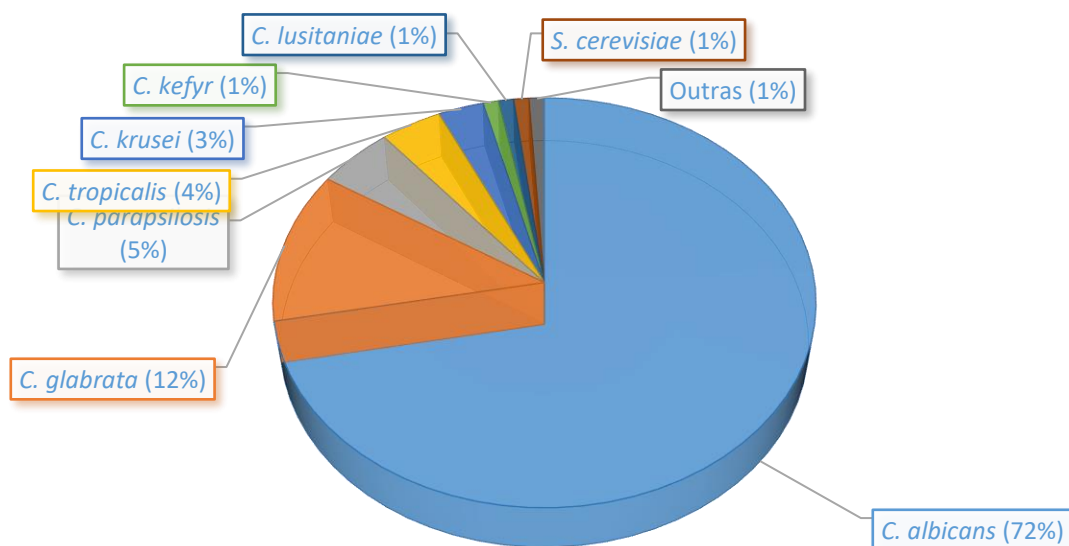


Figura 1.1 Frequência das principais espécies de leveduras isoladas a partir da totalidade de amostras consideradas.

De acordo com os resultados obtidos foram então identificadas 19 espécies diferentes de leveduras no conjunto de isolados analisados, sendo que a espécie mais frequente foi *C. albicans* (72%), seguida de *C. glabrata* (12%), *C. parapsilosis* (5%) e *C. tropicalis*

(4%). De realçar a identificação de 18 isolados de *S. cerevisiae* e 10 isolados de *C. lusitaniae*, que são espécies de leveduras que não são habitualmente associadas à colonização do Homem, embora também já tenham sido isoladas noutros estudos (4,10,15,18–20,22,25,30,33,36,43,44). É de salientar que todos os isolados de *S. cerevisiae* recolhidos neste estudo não foram provenientes de hemoculturas, sendo isolados recolhidos a partir de exsudados vaginais e fezes.

C. lusitaniae é uma espécie de *Candida* que se tem visto apresentar algum tropismo para pacientes mais novos (idade média = 46,3 anos) sendo responsável por 14,6% das infeções em pacientes com idade inferior a um ano. Diferente dessa situação, no estudo A, o isolado de *C. lusitaniae* recolhido, pertencia a mulher de 89 anos.

As espécies restantes, agrupadas em *Outras*, totalizaram 1% das amostras recolhidas (Tabela 1.2, Figura 1.1) e compreenderam um total de 11 espécies diferentes (*C. dubliniensis*, n=2; *C. norvegensis*, n=1; *C. guilliermondii*, n=1; *C. inconspicua*, n=1; *C. sake*, n=1; *Cryptococcus neoformans*, n=1; *Brettanomyces abstinentis*, n=1; *Pichia kudrivzevii*, n=2; *Rhodotorula minuta*, n=1; *Trichosporon asahii*, n=3; *Trichosporon inkin*, n=1). Dentro desta última categoria, destacam-se algumas espécies que também se revelam como raras colonizadoras do Homem, como *C. kefir*, *C. norvegensis* e *C. inconspicua*.

No caso de *C. guilliermondii* verificou-se ser a quarta espécie mais isolada num estudo desenvolvido no Irão (45) e, num Hospital tailandês (46).

As espécies do género *Trichosporon* presentes no nosso trabalho, com um total de quatro isolados, nomeadamente *T. asahii* (n=3) e *T. inkin* (n=1), são consideradas como um dos grupos mais frequentemente isolado no que concerne a leveduras não-*candida* (10) mas aparentemente inofensivas.

De acordo com a distribuição epidemiológica mais comum em Portugal (1,2,6,21,23,34,35) também neste trabalho se verificou que a espécie mais prevalente é *C. albicans*. Entre as leveduras NCAC verificou-se uma maior prevalência de isolamentos de *C. glabrata* seguida por *C. parapsilosis*, e depois por *C. tropicalis* (Figura 1.1). Nesse sentido, a distribuição dos isolamentos reportada neste trabalho coincide com as espécies que têm sido as quatro mais frequentemente recolhidas em estudos anteriores (1,2,6,21), com exceção de neste estudo epidemiológico se ter detetado *C. glabrata* como segundo agente mais prevalente depois de *C. albicans* ao

passo que em estudos anteriores, era a espécie *C. parapsilosis* a mais frequentemente identificada (1,2,6,34,35).

Neste trabalho foram estudados não apenas isolados recolhidos de produtos estéreis, mas também isolados recolhidos de produtos biológicos não estéreis. As espécies identificadas em cada um destes conjuntos encontram-se sumarizadas nos gráficos da Figura 1.2. Como se pode observar, *C. albicans* constitui a espécie mais frequentemente isolada nos produtos estéreis, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Esta distribuição é concordante com a distribuição que tem sido reportada nos estudos epidemiológicos feitos e que se concentraram essencialmente em amostras de sangue (1,2,6,21,23). De notar que as candidemias causadas por *C. albicans* e *C. glabrata* juntas totalizam mais de 70% dos casos de isolamentos em amostras de produtos estéreis no que concerne a hemoculturas, registados no nosso estudo.

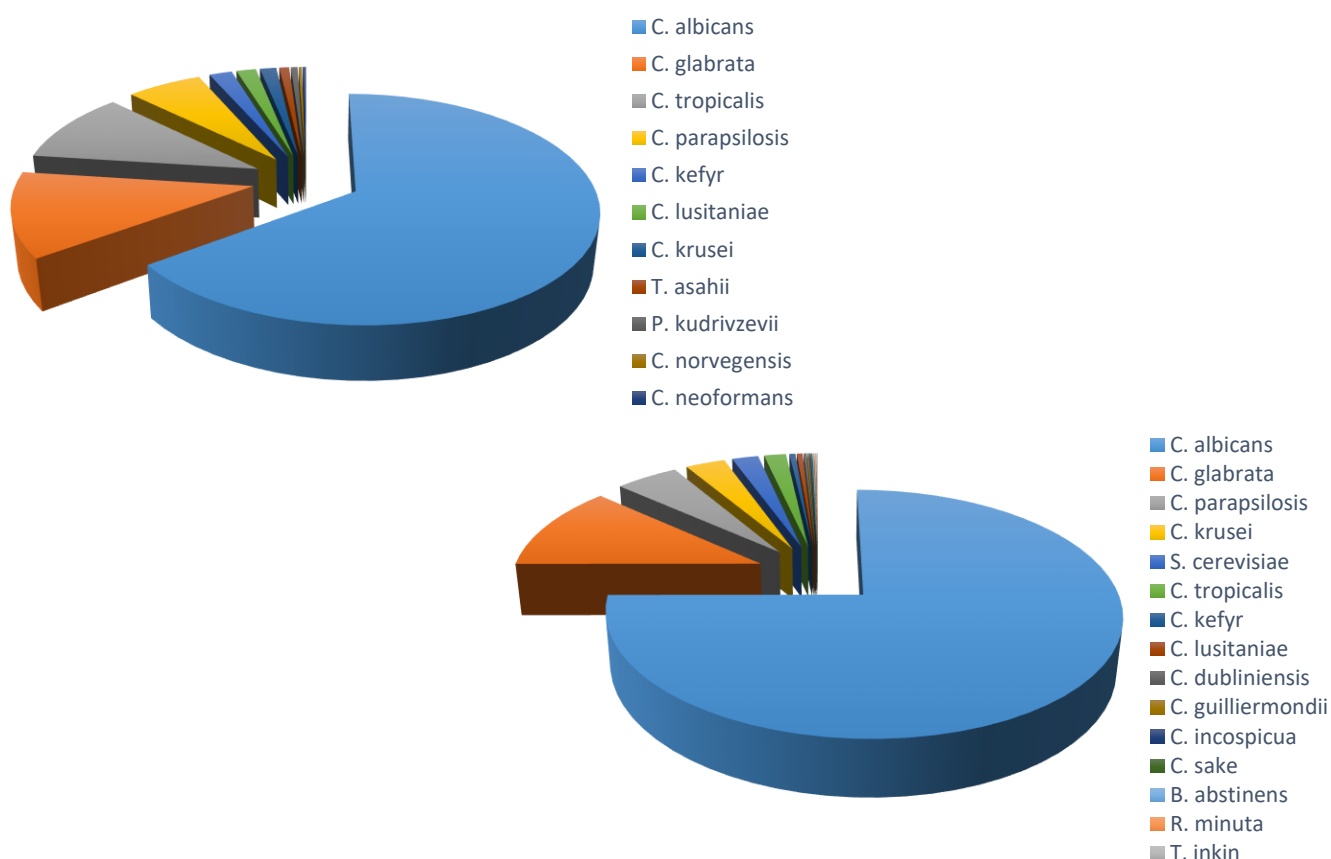
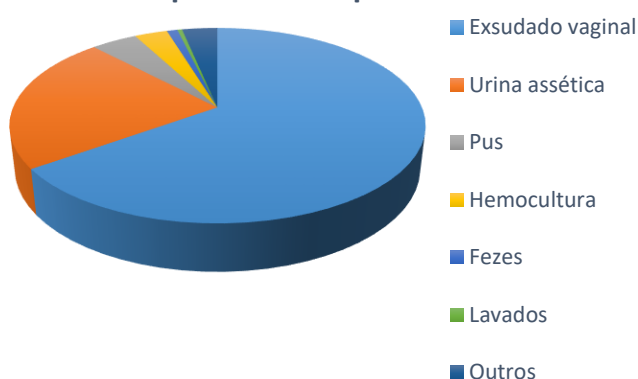


Figura 1.2 Frequência das diferentes espécies de leveduras nos produtos estéreis (esquerda) e não estéreis (direita) examinados neste trabalho.

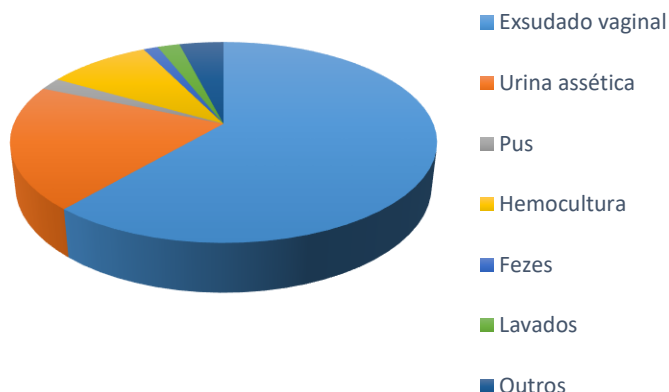
A análise da identificação de espécies nos produtos não estéreis foi, no essencial, semelhante, sendo *C. albicans* também a espécie mais frequentemente identificada seguida de *C. glabrata*. Esta observação acaba por ser consistente com o facto destas espécies de leveduras serem consideradas como populações comensais do Homem encontrando-se presente em vários nichos como seja superfície da pele, microflora vaginal, cavidade oral, superfície intestinal, entre outros (47–49).

Numa diferente perspetiva, os isolados recolhidos foram ainda agrupados com base nos diferentes produtos biológicos onde foram identificados, sendo os resultados desta análise mostrados no gráfico da Figura 1.3. Os resultados obtidos mostram que os isolados de *C. albicans* foram principalmente recuperados a partir de amostras de exsudados vaginais, de urina assética, de pus e de hemocultura; consistente com a elevada capacidade colonizadora desta espécie do tracto genito-urinário do Homem (25).

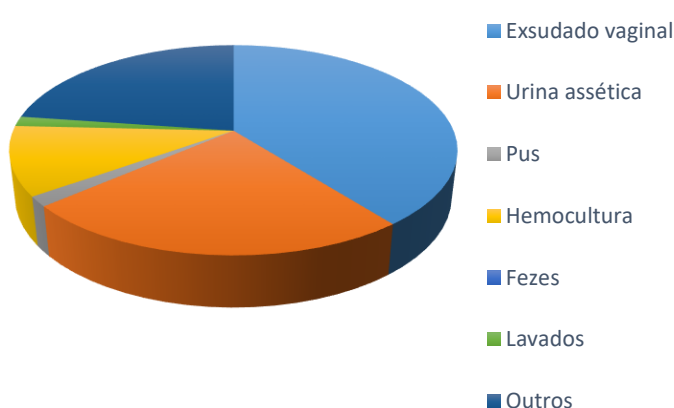
Amostras das quais foi recuperada *C. albicans*



Amostras das quais foi recuperada *C. glabrata*



Amostras das quais foi recuperada *C. parapsilosis*



Amostras das quais foi recuperada *C. tropicalis*

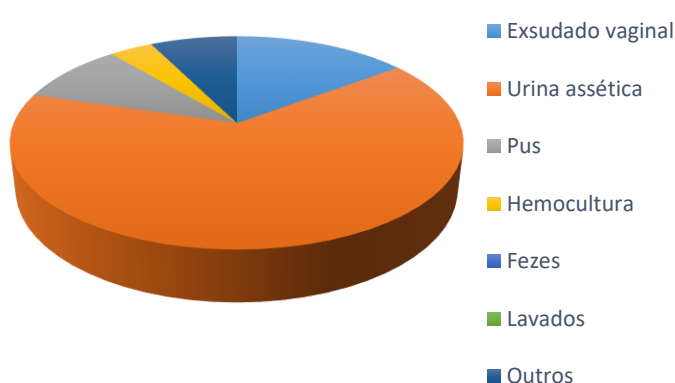


Figura 1.3 Distribuição dos tipos de produtos recolhidos com maior frequência a partir dos quais foram isoladas as quatro principais espécies de leveduras.

Em seguida foi analisada a distribuição de espécies isoladas nos maiores centros hospitalares examinados: hospital 1, hospital 2, hospital 3, hospital 4, hospital 5 e hospital 6. Para esta análise apenas foram consideradas as espécies de *Candida* mais associadas a infeções, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*.

Apesar de *C. albicans* ser a levedura do género *Candida* mais comumente isolada a partir das amostras recolhidas destes 6 hospitais e, das restantes permanecerem como as principalmente isoladas (à exceção do hospital 4, que não registou recolha de isolados de *C. krusei* e, do hospital 5, que não apresentou isolados de *C. tropicalis*), no que concerne à distribuição das espécies NCAC, esta não é a mesma nos diferentes centros hospitalares retratados neste estudo epidemiológico: no hospital 1, 2, 3 e 5, a espécie não – *albicans* mais frequente é *C. glabrata*. No hospital 4 encontra-se igualmente distribuída com *C. parapsilosis* e, no hospital 6 é *C. tropicalis* que assume esse destaque. *C. krusei* é geralmente a espécie menos prevalente e, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* vão alternando frequências. Assim, parece que não é independente em que estabelecimento de saúde hospitalar os doentes são tratados.

Analizando os gráficos da Figura 1.4, percebe-se que as espécies mais prevalentes são *C. albicans* e *C. glabrata*, sendo responsáveis por mais de 70% dos isolados provenientes de sangue registados, como já mencionado anteriormente. Estes resultados estão de acordo com os obtidos para a distribuição das diferentes espécies em relação ao total de amostras recolhidas (Figura 1). É de salientar que tanto o hospital 4 como o hospital 6 apresentam isolados provenientes de hemoculturas nos quais está presente uma espécie de levedura não *Candida*, *C. neoformans* (n=1) e *P. kudrivzevii* (n=2), respetivamente. Para os hospitais 1 e 3 apenas se registou um caso em cada estabelecimento, sendo que o primeiro era referente a uma espécie sem identificação e no outro a *C. albicans* (informação não apresentada).

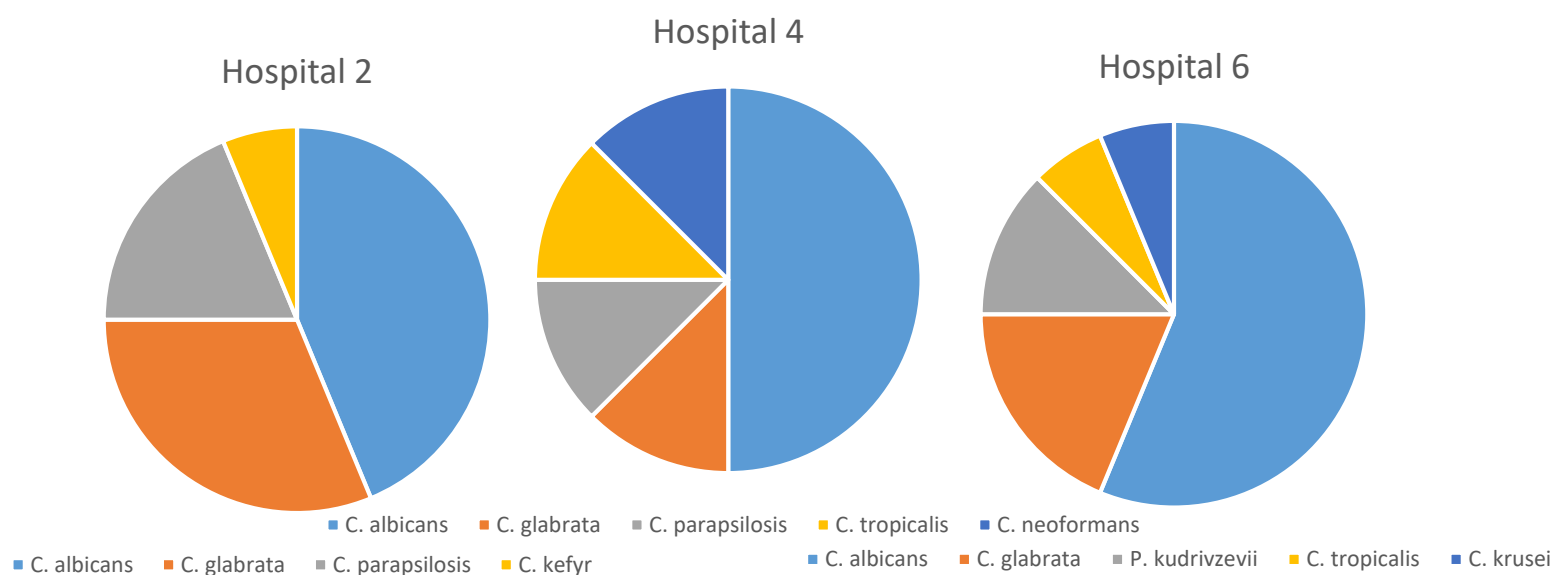


Figura 1.4 Distribuição das diferentes espécies nos isolados de hemoculturas, em cada um dos hospitais considerados no trabalho.

1.4.1 Avaliação da suscetibilidade a antifúngicos

Considerando a relevância da emergência de resistência aos antifúngicos entre as espécies do género *Candida*, neste trabalho foi feita uma avaliação dos níveis de resistências dos isolados recolhidos aos antifúngicos de uso mais comum na prática clínica, nomeadamente, a voriconazol, fluconazol e posaconazol, como agentes representativos dos azóis; anidulafungina, uma equinocandina; e anfotericina B, um polieno.

Para a avaliação da distribuição de resistência foram usados dois métodos. O método de difusão em disco foi o escolhido para os isolados do estudo A. O muito maior número de isolados recolhidos para o estudo B tornou pouco prático a realização deste método, levando à necessidade de implementar um método que permitisse fazer o perfil fenotípico de forma mais robusta. Assim, neste trabalho foi desenvolvido um método baseado no crescimento dos isolados em microplacas na presença de concentrações inibitórias dos diferentes antifúngicos (Figura 1.5).

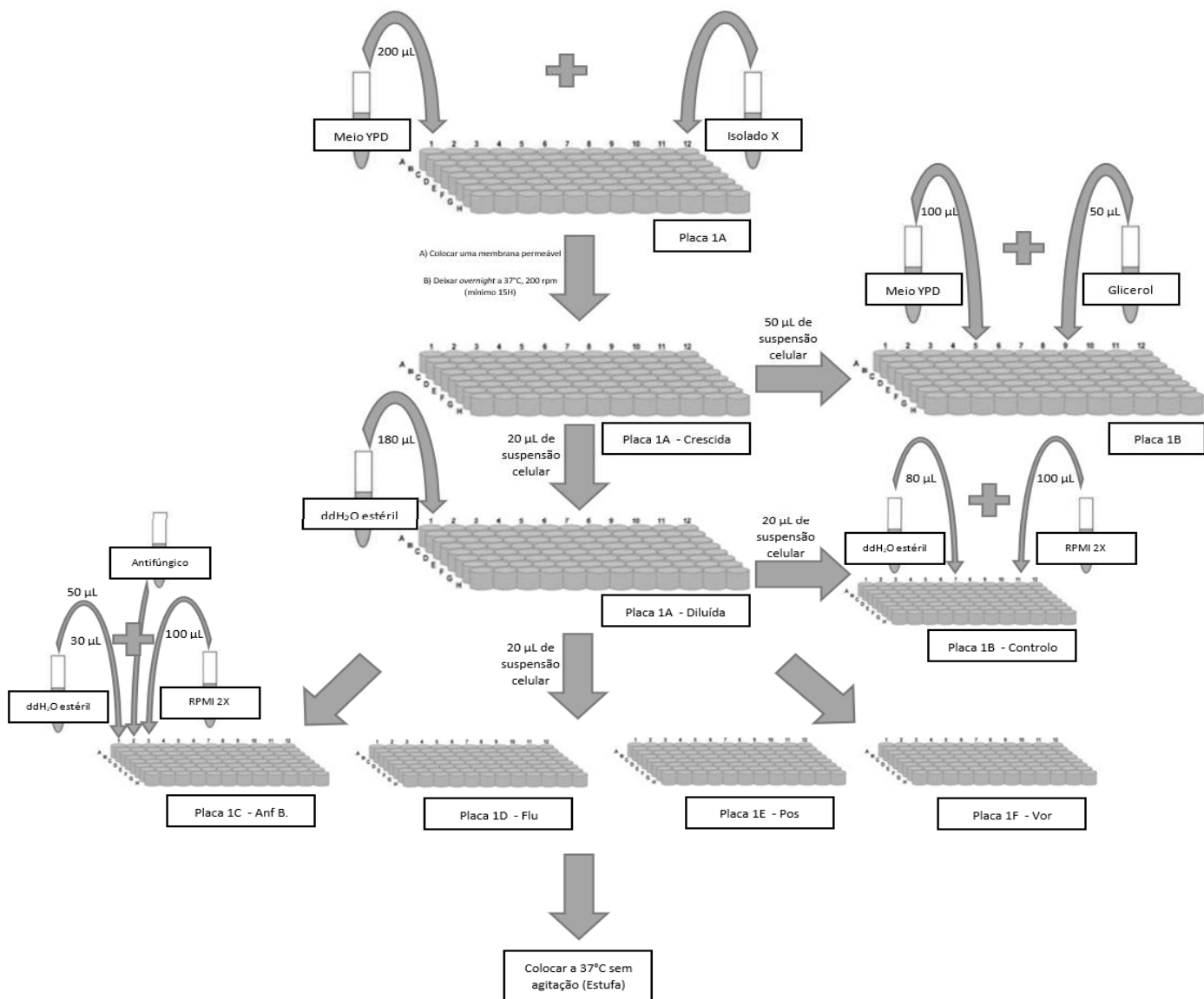


Figura 1.5 Representação esquemática do procedimento usado para preparar microplacas de 96 poços usadas para determinar a suscetibilidade a antifúngicos. Imagem alterada a partir do documento de discussão E.DIS 7.1 da EUCAST (38)

As concentrações usadas neste ensaio foram os *breakpoints* de resistência definidos pela EUCAST que se encontram resumidos na Tabela 1.3.

Como controlo, os diferentes isolados foram crescidos na ausência de qualquer antifúngico. Assim, quando o crescimento dos isolados na presença dos antifúngicos se verificou ser maior que 50% do valor registado em condições controlo, estes foram considerados como sendo resistentes a esse mesmo antifúngico. De salientar que todas as condições experimentais são as mesmas que são recomendadas pela EUCAST para a avaliação de resistência com base no método da microdiluição, o que acaba por aumentar a robustez da classificação de resistência (Figura 1.6).

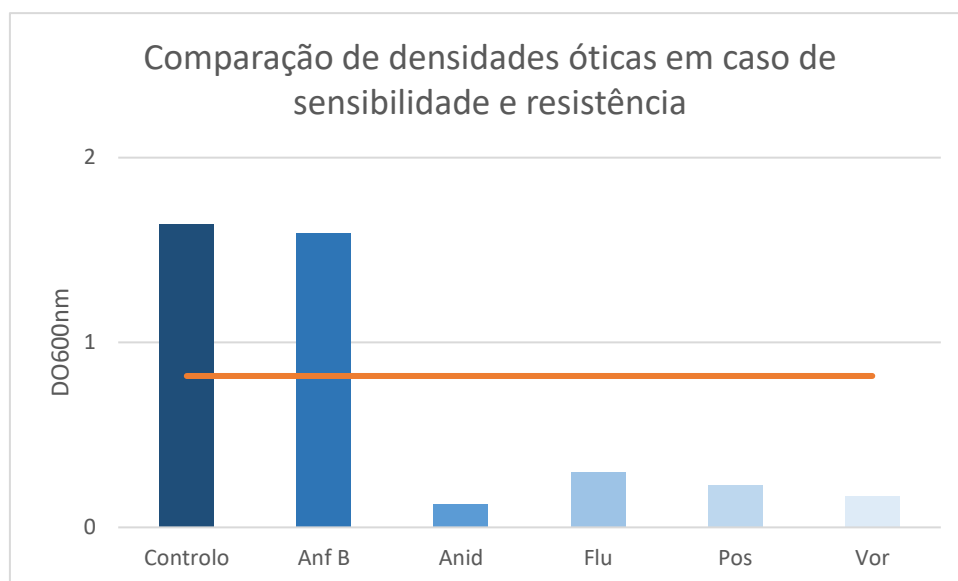


Figura 1.6 Comparação de Densidades Óticas em caso de sensibilidade e resistência.

Este exemplo representa um caso de resistência à anfotericina B porque a D.O da cultura foi superior ao valor da D.O do controlo a dividir por dois (linha laranja)

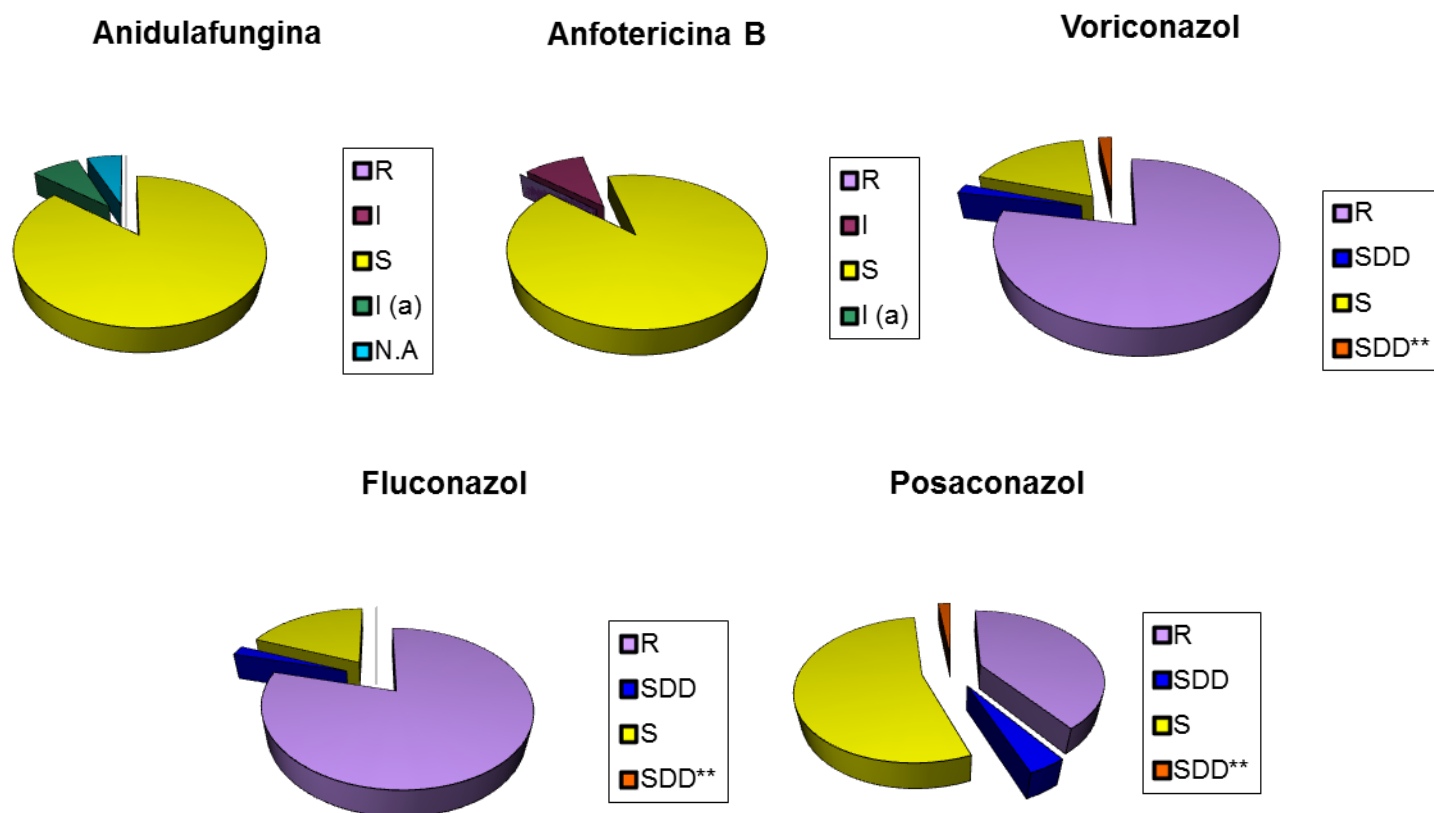
Tabela 1.3 *Breakpoints* definidos para as diferentes espécies de *Candida*. (50)

Espécie	<i>Breakpoints</i> dos antifúngicos (mg/L)			
	Anfotericina B	Fluconazol*	Posaconazol	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	1	4 (R)	0.064	0.125
<i>C. glabrata</i>	1	32 (R)	0.5	2
<i>C. parapsilosis</i>	1	4 (R)	0.064	0.125
<i>C. tropicalis</i>	1	4 (R)	0.064	0.125
<i>C. Krusei</i>	1	Intrinsecamente resistente ao Fluconazol	0.25	2

* Fluconazol, o único antifúngico que apresenta *breakpoints* não específicos de uma espécie

1.4.1.1 Resultados da prevalência de resistência nos isolados do estudo A

Os resultados obtidos quanto às zonas de inibição causadas pelos diferentes antifúngicos nos isolados recolhidos no estudo A estão descritos no Anexo A1, A2, A3 e A4 e, brevemente resumidos na Figura 1.7.



S, Sensível

R, Resistente

SDD, Suscetível Dependente da Dose

I, Intermédio

I^a, Valor de diâmetro situado na sobreposição dos limites de classificação para *C. tropicalis*

SDD**, Valor de diâmetro que se encontra entre os intervalos estabelecidos para SDD e S

N.A, Não existem valores na literatura que nos permitam fazer uma classificação concreta

Figura 1.7 Distribuição de isolados para cada antifúngico segundo testes de suscetibilidade efetuados para isolados do estudo A.

Os resultados obtidos mostraram uma maior efetividade da anidulafungina e da anfotericina B na inibição do crescimento dos isolados, com mais de 80% dos isolados classificados como sensíveis.

Foram identificados no total 5 isolados com resistência intermédia a anfotericina B (3 pertencentes à espécie *C. tropicalis* e os restantes 2 pertencentes às espécies *C. albicans* e *C. krusei*) e 4 isolados com resistência à anidulafungina. Em três casos, correspondendo a dois isolados de *P. kudrivzevi* e um de *C. lusitaniae*, em que não foi possível definir uma classificação por falta de informação na literatura.

No que diz respeito aos três azóis testados, observaram-se prevalências de resistência na ordem dos 80%, 42% e 78% para o fluconazol, o posaconazol e o voriconazol, respetivamente. Surpreendentemente todos os isolados testados de *C. albicans* se verificaram ser resistentes a voriconazol e fluconazol o que sugere a existência de algum problema de natureza experimental na forma como foram conduzidos os ensaios. No caso das outras espécies: obtiveram-se 5 isolados de *C. glabrata* resistentes aos 3 azóis, 2 resistentes ao fluconazol e ao voriconazol e 1 resistente ao posaconazol e voriconazol, em simultâneo, e por fim um único apenas resistente ao voriconazol enquanto que para *C. tropicalis* foram registados 4 isolados resistentes ao fluconazol e voriconazol, em simultâneo e, 2 resistentes apenas ao fluconazol. O posaconazol foi, dos três azóis testados, o que registou mais casos de sensibilidade (n=27), perfazendo mais de 50% dos isolados, sendo as espécies *C. tropicalis* (n=10) e *C. albicans* (n=11) as mais comuns. Pontualmente os três azóis apresentaram casos de sensibilidade dependente da dose, que não perfizeram mais de 5% das amostras testadas para cada um deles. Concluiu-se que o posaconazol foi o triazol mais potente.

Dos 50 isolados analisados, 10 eram provenientes de produtos não estéreis. No que concerne este grupo de isolados, concluíram-se dois factos alarmantes: 80% das amostras se revelaram resistentes ao voriconazol e ao fluconazol e 4 destas amostras demonstraram ser resistentes aos três azóis. Os produtos não estéreis dotados desta resistência tripla tinham como local prevalente mucosa vaginal (n=3), 2 pertencentes à espécie *C. albicans* e 1 a *C. glabrata*, e, biópsia (n=1), pertencente à espécie *C. albicans*. Os restantes isolados cuja a resistência se prendia com os azóis fluconazol e voriconazol totalizavam igualmente 4 mostras, recolhidos a partir de líquido bronco-

alveolar (n=2), mucosa vaginal e uretra, com um isolado referente a cada local de isolamento, todos identificados como sendo da espécie *C. albicans*.

De uma forma geral as percentagens obtidas de resistência aos azóis obtidas neste trabalho foram acima do esperado, revelando provavelmente dificuldades na aplicação do método. Estudos foram desenvolvidos no sentido de se definirem limites de controlo de qualidade para testes envolvendo os três triazóis testados neste trabalho.

No caso do posaconazol, foram reportados casos de zonas de inibição que estavam fracamente definidas e, resultados invulgares entre os vários laboratórios que participaram mesmo estando todos a trabalhar sob as mesmas condições de ensaio e com os mesmos materiais (51).

Em relação ao fluconazol, a medida dos diâmetros das zonas de inibição revelou-se subjetiva; microcolónias ou colónias de aparência maior que se encontravam na zona de inibição foram ignoradas (52). Porém, para este antifúngico alguns resultados de testes de suscetibilidade revelaram-se mais elevados em comparação com o método da microdiluição (método considerado como referência) (53) o que apoia a suscetibilidade obtida nos nossos testes, uma vez que foi o azol que registou mais casos de resistência.

Por outro lado houve laboratórios que reportaram para outras estirpes referência, zonas de inibição muito estreitas ou muito amplas, sugerindo resultados incertos e muito diversos (54).

1.4.1.2 Resultados da prevalência de resistência nos isolados do estudo B

Dos isolados recolhidos no estudo B foram testados 568 isolados, no entanto, 111 destes verificaram-se não apresentar crescimento robusto em condições controlo pelo que não foi possível concluir sobre a resistência destes isolados a qualquer dos antifúngicos testados. Dos 457 isolados que foram efetivamente classificados (Figura 1.8; Anexo A5), 365 pertencem à espécie *C. albicans*, 58 à espécie *C. glabrata*, 21 à espécie *C. tropicalis*, 8 à espécie *C. krusei* e, 5 à espécie *C. parapsilosis*. No caso dos isolados de *S. cerevisiae* (n=7), *C. lusitaniae* (n=5), *C. kefyr* (n=3), *C. guilliermondii* (n=1), *C. norvegensis* (n=1) e *C. sake* (n=1), apesar de terem sido testados para os antifúngicos considerados, como não estão descritos *breakpoints* de resistência, estes isolados não foram classificados.

No entanto foram desenvolvidos testes com as concentrações descritas em literatura para *C. albicans*, que revelaram informações preocupantes: houve um número acima do normal de isolados tolerantes à anfotericina B e, um elevado crescimento destas espécies mais raras em meio contendo azóis, apesar das concentrações testadas inibirem estirpes normais de *C. albicans*, *C. glabrata* e outras NCAC. *S. cerevisiae* revelou-se mesmo a levedura mais resiliente uma vez que a maioria dos seus isolados não demonstrou dificuldade em crescer em meios ricos em antifúngicos. *C. lusitaniae* por outro lado revelou fraco crescimento.

A anfotericina B revelou-se o antifúngico com maior efetividade, uma vez que apenas um isolado se revelou resistente a esta, pertencente à levedura *C. albicans*. Por outro lado, o fluconazol revelou-se também eficaz, uma vez que mais de 70% dos isolados avaliados foram classificados como sendo sensíveis a este azol. Foram identificados 28 isolados com resistência intermédia ao fluconazol (21 isolados pertencentes a *C. albicans*, 4 pertencentes a *C. tropicalis*, 2 pertencentes a *C. glabrata* e 1 pertencente a *C. krusei*). No que concerne aos dois antifúngicos restantes, observaram-se prevalências de resistência de 39 % e 24,5% relativamente ao posaconazol e voriconazol, respetivamente. O posaconazol totalizou 177 isolados resistentes dos quais mais de metade pertenciam à espécie *C. albicans*, ou seja, 107 isolados, seguindo-se *C. glabrata* com 51 isolados, *C. tropicalis* com 16, *C. parapsilosis* com 2 isolados e um único pertencente a *C. krusei* enquanto que no caso do voriconazol, *C. albicans* apresentou-se como espécie prevalente, registando 99 dos isolados resistentes, apresentando *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, 7,4 e 2 isolados classificados como resistentes, respetivamente.

Dos 457 isolados considerados para classificação de suscetibilidade a antifúngicos, 337 eram provenientes de produtos não estéreis. *C. albicans* apresentou-se com 278 isolados não estéreis e, com mais de 25% destes resistentes ao posaconazol e voriconazol. É de realçar que *C. glabrata*, totalizando 40 isolados não estéreis, apresentou 85% dos seus isolados resistentes ao posaconazol. No caso de leveduras da espécie *C. tropicalis* (n=10), 50% dos seus isolados eram resistentes ao posaconazol. *C. krusei* registando apenas 5 isolados, apresentou 3 dos seus isolados (60%) com resistência ao fluconazol. Por fim, *C. parapsilosis* (n=4) revelou resistência em 50% dos seus isolados no que concerne os três azóis.

As resistências apresentadas aos azóis, especialmente ao posaconazol, obtidas neste estudo foram acima do normal esperado, o que pode indicar início de degradação dos mesmos. O posaconazol liofilizado encontrava-se armazenado à temperatura ambiente, muito embora após preparação da solução stock, este fosse armazenado num frigorífico à temperatura de 4°C. Estudos de degradação elaborados recentemente concluíram que este azol é suscetível de degradação por oxidação e térmica (55).

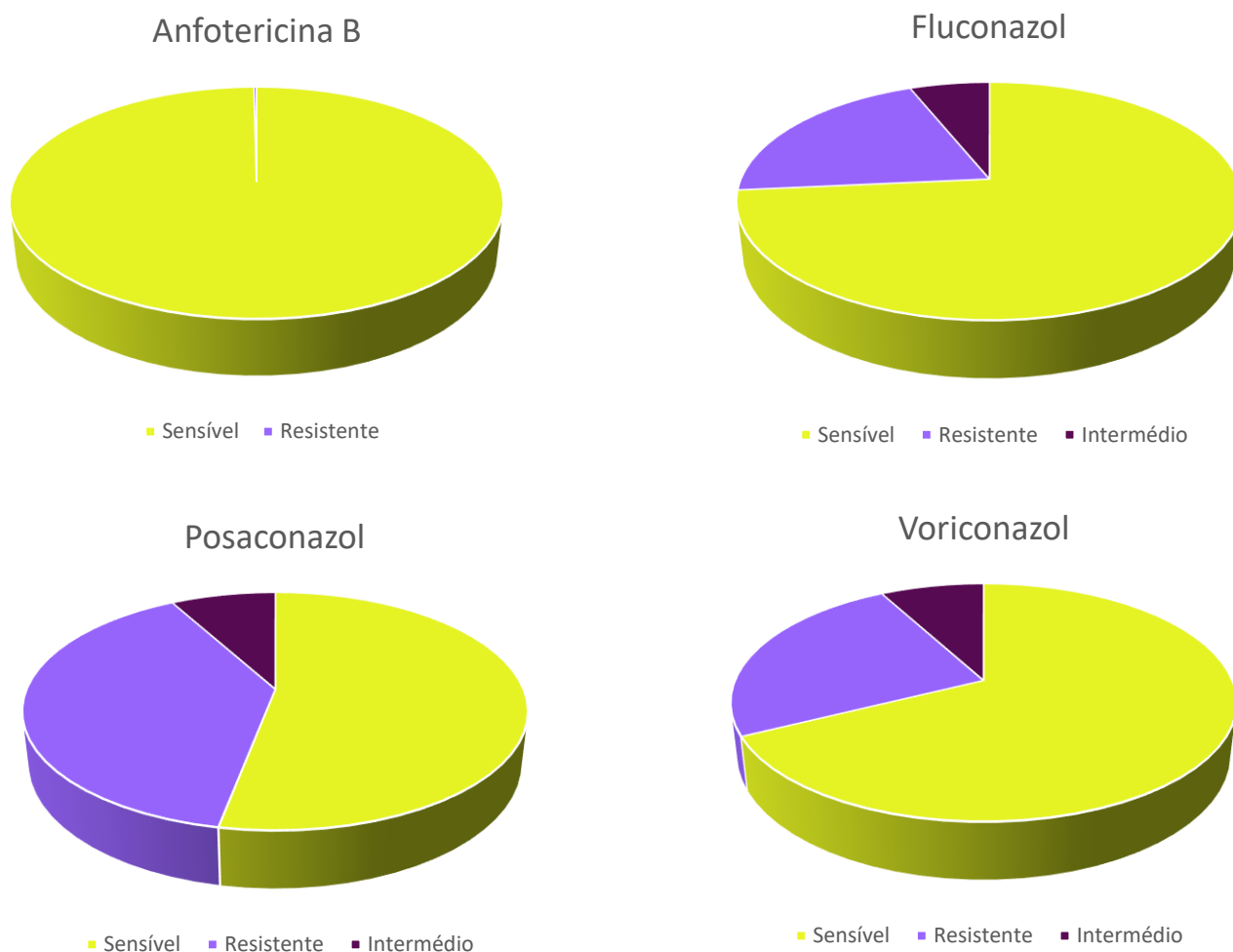


Figura 1.8 Distribuição de isolados para cada antifúngico segundo testes de suscetibilidade efetuados para isolados do estudo B.

2 Conclusões

Neste trabalho foi possível observar que à semelhança do que se tem observado noutros centros clínicos em Portugal, também nos centros hospitalares examinados neste trabalho *C. albicans* foi a espécie mais predominantemente isolada, incluindo em amostras de hemoculturas. Foi também observada uma elevada prevalência de isolamentos de espécies não-*albicans*, com ênfase para *C. glabrata* e *C. parapsilosis*.

A análise da distribuição das espécies isoladas nos diferentes centros hospitalares foi diferente, o que sugere que não é independente em que estabelecimentos de saúde hospitalar os doentes são tratados, não existindo assim um padrão comum de colonização e de infeção das espécies de *Candida* nos indivíduos examinados. A frequência das espécies isoladas nos produtos estéreis examinados (principalmente hemoculturas) foi semelhante à observada nos produtos não estéreis.

A análise da suscetibilidade a antifúngicos dos isolados examinados revelou uma percentagem de isolados resistentes a fluconazol e voriconazol na ordem dos 70%, no que concerne os isolados analisados recorrendo ao teste de difusão em disco, tendo-se obtido maior prevalência de isolados resistentes para a espécie *C. albicans*. As elevadas percentagens de resistência ao fluconazol e voriconazol obtidas estão significativamente acima daquilo que tem sido reportado noutros estudos epidemiológicos feitos em Portugal pelo que terão que ser re-avaliados estes resultados usando uma metodologia diferente da que foi utilizada neste trabalho para avaliar a suscetibilidade dos isolados aos antifúngicos.

Por outro lado, registaram-se elevadas resistências no que concerne o antifúngico posaconazol, possivelmente devido a degradação do mesmo. Não se obtiveram isolados resistentes à anfotericina B à exceção de um isolado de *C. albicans*.

Os isolados provenientes de produtos não estéreis apresentaram índices de resistência robustos: no estudo A, 40% dos isolados se apresentou resistente ao fluconazol e voriconazol e, no estudo B registaram-se 25% de isolados resistentes ao posaconazol e voriconazol, sugerindo que estas populações resistentes podem constituir um alerta importante aquando da disseminação no organismo.

Destaca-se ainda que *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentaram 85% e 50%, respetivamente, dos seus isolados de produtos não estéreis resistentes ao posaconazol.

No entanto, são precisos estudos usando outro tipo de métodos *standardizados*, nomeadamente método da microdiluição, para termos a certeza se estes isolados são ou não efetivamente resistentes.

Referências Bibliográficas

1. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 19 de Maio de 2008 [citado 16 de Julho de 2017];27(5):365–74. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-007-0448-4>
2. Faria-Ramos I, Neves-Maia J, Ricardo E, Santos-Antunes J, Silva AT, Costa-de-Oliveira S, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility profiles of yeast isolates from invasive infections during a Portuguese multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 11 de Dezembro de 2014 [citado 24 de Junho de 2017];33(12):2241–7. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-014-2194-8>
3. Paiva J, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROBACT study. *Crit Care* [Internet]. 9 de Dezembro de 2016 [citado 16 de Julho de 2017];20(1):53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1229-1>
4. Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, Furfaro E, Spadaro M, Losito AR, et al. Combined use of serum (1,3)- β -d-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care* [Internet]. 10 de Dezembro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];21(1):176. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1763-5>
5. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S, Lepape A, L’Heriteau F, Aupee M, et al. ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004–2013 – A study from the REA-RAISIN network. *J Infect* [Internet]. Julho de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];75(1):59–67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.03.011>
6. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, Alves C, Parada H, Rosado L, et al. Epidemiology of candidemia in oncology patients: a 6-year survey in a Portuguese central hospital. *Med Mycol* [Internet]. Março de 2010 [citado 18 de

- Junho de 2017];48(2):346–54. Disponível em:
<https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693780903161216>
7. Costa-de-Oliveira S, Sousa I, Correia A, Sampaio P, Pais C, Rodrigues AG, et al. Genetic relatedness and antifungal susceptibility profile of *Candida albicans* isolates from fungaemia patients. *Med Mycol* [Internet]. Abril de 2011 [citado 24 de Junho de 2017];49(3):248–52. Disponível em:
<https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693786.2010.511633>
 8. Bondaryk M, Kurzątkowski W, Staniszevska M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. *Adv Dermatology Allergol* [Internet]. 2013 [citado 3 de Junho de 2017];5(5):293–301. Disponível em:
<http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pdia.2013.38358>
 9. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Front Microbiol* [Internet]. 12 de Janeiro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];7(January):1–12. Disponível em:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.02173/full>
 10. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov A V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2005 [citado 9 de Julho de 2017];43(12):5848–59. Disponível em:
<http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
 11. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1999 [citado 16 de Junho de 2017];12(1):80–96. Disponível em:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=88907&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 12. Lacerda JF, Oliveira CM. Diagnosis and Treatment of Invasive Fungal Infections

- Focus on Liposomal Amphotericin B. Clin Drug Investig [Internet]. 5 de Fevereiro de 2013 [citado 16 de Julho de 2017];33(S1):5–14. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-012-0023-3>
13. Goel S, Mittal S, Chaudhary U. Role of Non Albicans Candida Spp. and Biofilm in Neonatal ICU. Infect Disord - Drug Targets [Internet]. 14 de Outubro de 2016 [citado 11 de Novembro de 2017];16(3):192–8. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5265&volume=16&issue=3&spage=192>
 14. Castanheira M, Messer SA, Jones RN, Farrell DJ, Pfaller MA. Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections. Int J Antimicrob Agents [Internet]. Outubro de 2014 [citado 11 de Novembro de 2017];44(4):320–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.007>
 15. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. Junho de 2016 [citado 29 de Julho de 2017];85(2):200–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.009>
 16. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a Long-Acting Echinocandin (CD101) and Seven Comparator Antifungal Agents Tested against a Global Collection of Contemporary Invasive Fungal Isolates in the SENTRY 2014 Antifungal Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. Março de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];61(3):e02045-16. Disponível em: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.02045-16>
 17. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. CD101, a long-acting echinocandin, and comparator antifungal agents tested against a global collection of invasive fungal isolates in the SENTRY 2015 Antifungal Surveillance Program. Int J Antimicrob Agents [Internet]. Setembro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];50(3):352–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.028>
 18. Trouvé C, Blot S, Hayette M-P, Jonckheere S, Patteet S, Rodriguez-Villalobos

- H, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 17 de Abril de 2017 [citado 17 de Julho de 2017];36(4):649–55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2841-3>
19. De Francesco MA, Piccinelli G, Gelmi M, Gargiulo F, Ravizzola G, Pinsi G, et al. Invasive Candidiasis in Brescia, Italy: Analysis of Species Distribution and Antifungal Susceptibilities During Seven Years. *Mycopathologia* [Internet]. 8 de Outubro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];182(9–10):897–905. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0155-3>
 20. Lovero G, Giglio O De, Rutigliano S, Diella G, Caggiano G, Montagna MT. In vitro antifungal susceptibilities of *Candida* species to liposomal amphotericin B, determined using CLSI broth microdilution, and amphotericin B deoxycholate, measured using the Etest. *J Med Microbiol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];66(2):213–6. Disponível em: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000402>
 21. Paulo C, Mourão C, Veiga PM, Marques JM, Rocha G, Alves AF, et al. Retrospective analysis of clinical yeast isolates in a hospital in the centre of Portugal: spectrum and revision of the identification procedures. *Med Mycol* [Internet]. Dezembro de 2009 [citado 3 de Junho de 2017];47(8):836–44. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693780802709081>
 22. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2004 [citado 11 de Junho de 2017];10(1198–743X (Print)):11–23. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15300549>
 23. Correia A, Sampaio P, Almeida J, Pais C. Study of Molecular Epidemiology of Candidiasis in Portugal by PCR Fingerprinting of *Candida* Clinical Isolates. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2004 [citado 16 de Junho de 2017];42(12):5899–903. Disponível em: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.42.12.5899-5903.2004>

24. Grohskopf LA, Andriole VT. Systemic Candida Infections. Yale J Biol Med [Internet]. 1996 [citado 23 de Junho de 2017];69(6):505–15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2589037/>
25. Maldonado I, Arechavala A, Guelfand L, Relloso S, Garbasz C. Infecciones urinarias nosocomiales por levaduras. Estudio multicéntrico de 14 hospitales de la red de micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rev Iberoam Micol [Internet]. Abril de 2016 [citado 2 de Junho de 2017];33(2):104–9. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130140615000777>
26. Ngouana TK, Krasteva D, Drakulovski P, Toghuego RK, Kouanfack C, Ambe A, et al. Investigation of minor species *Candida africana*, *Candida stellatoidea* and *Candida dubliniensis* in the *Candida albicans* complex among Yaoundé (Cameroon) HIV-infected patients. Mycoses [Internet]. Janeiro de 2015 [citado 20 de Julho de 2017];58(1):33–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12266>
27. Sabino R, Sampaio P, Rosado L, Videira Z, Grenouillet F, Pais C. Analysis of clinical and environmental *Candida parapsilosis* isolates by microsatellite genotyping—a tool for hospital infection surveillance. Clin Microbiol Infect [Internet]. Outubro de 2015 [citado 16 de Julho de 2017];21(10):954.e1-954.e8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.001>
28. Hesstvedt L, Arendrup MC, Poikonen E, Klingpor L, Friman V, Nordøy I. Differences in epidemiology of candidaemia in the Nordic countries - what is to blame? Mycoses [Internet]. Janeiro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];60(1):11–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12535>
29. Chen Y-C, Kuo S-F, Chen F-J, Lee C-H. Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from patients with candidemia in southern Taiwan, 2007-2012: impact of new antifungal breakpoints. Mycoses [Internet]. Fevereiro de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];60(2):89–95. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12553>
30. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. Coste AT, editor. PLoS One [Internet]. 18 de Abril de 2017 [citado 29 de Julho de 2017];12(4):e0174881. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174881>

- 2017];12(4):e0175172. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175172>
31. Małek M, Paluchowska P, Bogusz B, Budak A. Molecular characterization of *Candida* isolates from intensive care unit patients, Krakow, Poland. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. Janeiro de 2017 [citado 17 de Julho de 2017];34(1):10–6. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130140616300092>
 32. Mesini A, Bandettini R, Caviglia I, Fioredda F, Amoroso L, Faraci M, et al. *Candida* infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. *Mycoses* [Internet]. Fevereiro de 2017 [citado 17 de Julho de 2017];60(2):118–23. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12570>
 33. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. Janeiro de 2015 [citado 16 de Julho de 2017];21(1):87.e1-87.e10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.011>
 34. Santos T, Aguiar B, Santos L, Romaozinho C, Tome R, Macario F, et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplant Proc* [Internet]. Maio de 2015 [citado 16 de Julho de 2017];47(4):971–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.03.040>
 35. Baptista MI, Nona J, Ferreira M, Sampaio I, Abrantes M, Tomé MT, et al. Invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a multicenter survey. *J Chemother* [Internet]. 2 de Janeiro de 2016 [citado 16 de Julho de 2017];28(1):37–43. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947814Y.00000000222>
 36. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic . *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Agosto de 2013 [citado 14 de

- Junho de 2017];51(8):2571–81. Disponível em: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.00308-13>
37. Espinel-Ingroff A. Standardized disk diffusion method for yeasts. Clin Microbiol Newsl [Internet]. Julho de 2007 [citado 1 de Julho de 2017];29(13):97–100. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196439907000268>
 38. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (ASFT) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Rodríguez-Tudela JL, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Cuenca-Estrella M, Denning D, Donnelly JP, et al. EUCAST Discussion Document E.Dis 7.1: Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2003 [citado 12 de Novembro de 2017];9(8):ix–xv. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00790.x>.
 39. EUCAST-and CLSI potency NEO-SENSITABS: Interpretation Zones and MIC Breakpoints according to CLSI [Internet]. Taastrup: ROSCO DIAGNOSTICA; 2013 [citado 11 de Novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.rosco.uk>
 40. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document M44-A2 [Internet]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009 [citado 30 de Junho de 2017]. Disponível em: <https://clsi.org/>.
 41. Pfaller MA. New developments in the antifungal susceptibility testing of Candida. Curr Fungal Infect Rep [Internet]. 25 de Setembro de 2008 [citado 12 de Junho de 2017];2(3):125–33. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12281-008-0019-x>
 42. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Flörl C, Lopez AG, Rodríguez-Tudela J-L, Cuenca-Estrella M, et al. Echinocandin Susceptibility Testing of Candida Species: Comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, Disk Diffusion, and Agar Dilution Methods with RPMI and IsoSensitest Media. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 1 de Janeiro de 2010 [citado 20 de Junho de 2017];54(1):426–39. Disponível em: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01256-09>
 43. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, et al.

- Epidemiology and Outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-albicans Species of *Candida* in 2,496 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004–2008. Chauhan N, editor. PLoS One [Internet]. 3 de Julho de 2014 [citado 24 de Julho de 2017];9(7):e101510. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0101510>
44. Pfaller MA, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Antifungal susceptibilities of *Candida*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus* from the Asia and Western Pacific region: data from the SENTRY antifungal surveillance program (2010–2012). J Antibiot (Tokyo) [Internet]. 22 de Setembro de 2015 [citado 13 de Novembro de 2017];68(9):556–61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2015.29>
 45. Alimehr S, Shekari Ebrahim Abad H, Fallah F, Rahbar M, Mohammadzadeh M, Vossoghian S, et al. *Candida* infection in the intensive care unit: A study of antifungal susceptibility pattern of *Candida* species in Milad hospital, Tehran, Iran. J Mycol Med [Internet]. 2015 [citado 7 de Junho de 2017];25(4):e113-e117
 46. Tantisiriwat W, Santiwattanakul S. Epidemiology of *Candida* Infections in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Srinakharinwirot University. J Med Assoc Thail [Internet]. 2015 [citado 5 de Agosto de 2017];98(Suppl 9):S66–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817212>
 47. Cauchie M, Desmet S, Lagrou K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. Res Microbiol [Internet]. Novembro de 2017 [citado 13 de Novembro de 2017];168(9–10):802–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.005>
 48. Tang S, Moyes D, Richardson J, Blagojevic M, Naglik J. Epithelial discrimination of commensal and pathogenic *Candida albicans*. Oral Dis [Internet]. Abril de 2016 [citado 13 de Novembro de 2017];22:114–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12395>
 49. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. Nat Rev Immunol [Internet]. 23 de Maio de 2014 [citado 13 de Novembro de 2017];14(6):405–16. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nri3684>
 50. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents

- Breakpoint tables for interpretation of MICs (v 8.1) [Internet]. EUCAST; 2017 [citado 13 de Novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.eucast.org>
51. Brown S, Traczewski M. Quality Control Limits for Posaconazole Disk Susceptibility Tests on Mueller-Hinton Agar with Glucose and Methylene Blue. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2007 [citado 11 de Novembro de 2017];45(1):222–3. Disponível em: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.01732-06>
 52. Barry A, Bille J, Brown S, Ellis D, Meis J, Pfaller M, et al. Quality Control Limits for Fluconazole Disk Susceptibility Tests on Mueller-Hinton Agar with Glucose and Methylene Blue. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Julho de 2003 [citado 11 de Novembro de 2017];41(7):3410–2. Disponível em: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.41.7.3410-3412.2003>
 53. Meis J, Petrou M, Bille J, Ellis D, Gibbs D. A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Abril de 2000 [citado 22 de Junho de 2017];36(4):215–23. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889399001522>
 54. Pfaller MA, Barry A, Bille J, Brown S, Ellis D, Meis JF, et al. Quality Control Limits for Voriconazole Disk Susceptibility Tests on Mueller-Hinton Agar with Glucose and Methylene Blue. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Abril de 2004 [citado 11 de Novembro de 2017];42(4):1716–8. Disponível em: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.42.4.1716-1718.2004>
 55. Yang Y, Zhu X, Zhang F, Li W, Wu Y, Ding L. Stability-indicating HPLC method development and structural elucidation of novel degradation products in posaconazole injection by LC–TOF/MS, LC–MS/MS and NMR. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. Junho de 2016 [citado 14 de Novembro de 2017];125:165–77. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.034>

Anexos

A1. Atividade *in vitro* de cinco antifúngicos contra 18 amostras (primeiro ensaio 04/11/2015)

Nº.	Identificação	Anid (mm)	Anid (class.)	Anf B (mm)	Anf B (class.)	Vor (mm)	Vor (class.)	Flu (mm)	Flu (class.)	Pos (mm)	Pos (class.)
1	<i>C. albicans</i>	21	S	22,5	S	0	R	0	R	0	R
2	<i>C. albicans</i>	22,25	S	20,75	S	0	R	0	R	30	S
3	<i>C. albicans</i> ^b	21	S	21,25	S	0	R	0	R	23,75	S
4	<i>C. albicans</i>	21,75	S	21	S	0	R	0	R	0	R
5	<i>C. albicans</i>	20,75	S	23	S	0	R	0	R	0	R
6	<i>C. glabrata</i>	23 ^Y	S	17,5	S	0	R	0	R	0	R
7	<i>C. tropicalis</i>	22,75 ^Y	S	12	I	0	R	0	R	25	S
8	<i>C. albicans</i>	23	S	21	S	0	R	0	R	0	R
9	<i>C. albicans</i>	21,5	S ^w	19,75	S ^w	0	R ^w	0	R ^w	26,5	S ^w
10	<i>C. albicans</i>	22	S	19	S	0	R	0	R	14,75	SDD
11	<i>C. krusei</i>	19	S	13,5	I	28,75	S	20,25	Intrinsecamente resistente*	30,5	S
12	<i>C. tropicalis</i>	18	I ^a	10,25	I	0	R	0	R	22	S
13	<i>C. tropicalis</i>	22,5 ^Y	S	17,75	S	14	SDD	0	R	17,75	S
14	<i>C. albicans</i>	21,25	S	17,75	S	0	R	0	R	0	R
15	<i>P. kudrivzevii</i>	25,5	N.A	18,75	S	21	S	15,25	SDD	19,5	S
16	<i>P. kudrivzevii</i>	26,7	N.A	17,25	S	17	S	23,5	S	24,5	S
17	<i>C. parapsilosis</i>	15,25	S ^w	18,25	S ^w	43	S ^w	35	S ^w	33,75	S ^w
18	<i>C. albicans</i>	19,25	S	25,75	S	0	R	0	R	0	R
Ref. CBS	<i>C. glabrata</i>	17,5	S	16	S	0	R	19,25	S	15	SDD
Ref. SC	<i>C. albicans</i>	24	S	20,25	S	0	R	0	R	23,75	S

R, Resistente

SDD, Suscetível dependente da dose

I, intermédio

* *Candida Krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol independentemente do diâmetro

I^a, Valor de diâmetro situado na sobreposição dos limites de classificação para a *C. tropicalis*

N.A, Não existem valores na literatura que nos permitam fazer uma classificação concreta

w, Os diâmetros apresentados nestas classificações são provenientes de repetições de ensaios: amostra 9, revelou-se resistente (0 mm) a todos os antifúngicos testados a primeira vez; amostra 17, confirmação de todas classificações como sensível; resultados das referências estão disponíveis no Anexo A4

Espécie^b, Identificação molecular correspondente a um misto de *C. albicans* e *Candida africana* ou *C. africana*; isolado assumido como *C. albicans* uma vez que *C. africana* é uma sub-espécie da *C. albicans* (26)

Y, Espécies classificadas como sensíveis apesar de ultrapassado o limite do intervalo definido como sensível na literatura (42)

A2. Atividade *in vitro* de cinco antifúngicos contra 9 amostras (segundo ensaio 23 a 29 de Novembro)

Nº	Identificação	Anid (mm)	Anid (class.)	Anf B (mm)	Anf B (class.)	Vor (mm)	Vor (class.)	Flu (mm)	Flu (class.)	Pos (mm)	Pos (class.)
19	<i>C. albicans</i>	22	S	19,25	S	0	R	0	R	29,5	S ^w
20	<i>C. tropicalis</i>	23,75	S	17	S	0	R	0	R	22,5	S ^w
21	<i>C. albicans</i>	22,5	S	16,25	S	0	R	0	R	0	R
22	<i>C. albicans</i>	20,75	S	19	S	0	R	0	R	26,5	S ^w
23	<i>C. krusei</i>	20,5	S ^w	17,5	S ^w	0	R ^w	0	Intrinsecamente resistente*^w	0	R ^w
24	<i>C. albicans</i> ^b	21,5	S	19,5	S	0	R	0	R	9,5	R ^w
25	<i>C. glabrata</i>	21,75	S	15,25	S	0	R	0	R	0	R ^w
26	<i>C. albicans</i> ^b	19,75	S	19,75	S	0	R	0	R	26	S ^w
27	<i>C. albicans</i> ^b	20,25	S	19,5	S	0	R	0	R	27,5	S ^w
Ref. CBS	<i>C. glabrata</i>	18,5	S	12,25	I	0	R	0	R	13,75	SDD*
Ref. SC	<i>C. albicans</i>	19,5	S	17	S	0	R	0	R	0	R

S, sensível

R, resistente

I, Intermédio

* *Candida krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol independentemente do diâmetro

SDD*, valor de diâmetro que se encontra entre os intervalos estabelecidos para SDD e R

w, os diâmetros apresentados nestas classificações são provenientes de repetições de ensaios: amostra 23, revelou ausência de crescimento para anidulafungina e para anfotericina B e contaminações pontuais no primeiro ensaio; amostras 19 – 27: apresentaram-se todas resistentes para o posaconazol a primeira vez que foram sujeitas a testes de suscetibilidade; resultados das referências estão disponíveis no Anexo A4

Espécie^b, identificação molecular correspondente a um misto de *C. albicans* e *C. africana* ou *C. africana*; isolado assumido como *C. albicans* uma vez que *C. africana* é uma sub-espécie da *C. albicans* (26)

A3. Atividade *in vitro* de cinco antifúngicos contra 9 amostras (terceiro ensaio 21/12/2015)

Nº	Identificação	Anid (mm)	Anid (class.)	Anf B (mm)	Anf B (class.)	Vor (mm)	Vor (class.)	Flu (mm)	Flu (class.)	Pos (mm)	Pos (class.)
28	<i>C. glabrata</i>	27	S	17,5	S	0	R	25	S	15	SDD
29	<i>C. glabrata</i>	24,25	S	20,5	S	0	R	0	R	17,5	S
30	<i>C. tropicalis</i>	21	S	14	I	0	R	0	R	27	S
31	<i>C. lusitaniae</i>	19	N.A	20,5	S	32,75	S	26,75	S	29,25	S
32	<i>C. tropicalis</i>	26,75	S	21	S	16,5	SDD**	20,25	S	22,5	S
33	<i>C. albicans</i>	21	S	20,25	S	0	R	0	R	0	R
34	<i>C. tropicalis</i>	19,75	I ^a	18,75	S	27,25	S	0	R	20,25	S
35	<i>C. tropicalis</i>	19,75	I ^a	20	S	33	S	31,5	S	25,25	S
36	<i>C. albicans</i> ^b	20,25	S	17,75	S	0	R	0	R	0	R
37	<i>C. albicans</i> ^b	21,25	S	16,25	S	0	R	0	R	0	R
38	<i>C. albicans</i>	21	S	12,25	I	0	R	0	R	0	R
39	<i>C. albicans</i>	19,5	S	17,5	S	0	R	0	R	0	R
40	<i>C. albicans</i>	23	S	19	S	0	R	11,25	R	23,75	S
41	<i>C. albicans</i>	21	S	18,5	S	0	R	0	R	18,75	S
42	<i>C. glabrata</i>	26,25	S	21	S	0	R	0	R	16,5	SDD**
43	<i>C. glabrata</i>	21	S	17,25	S	0	R	19	S	0	R
44	<i>C. albicans</i> ^b	21,25	S	20	S	0	R	0	R	27	S
45	<i>C. glabrata</i>	23	S	19,5	S	0	R	0	R	11,5	R
46	<i>C. albicans</i>	20,75	S	18	S	0	R	0	R	31	S
47	<i>C. tropicalis</i>	21	S	16,5	S	28,75	S	31	S	23,5	S
48	<i>C. glabrata</i>	21,5	S	16	S	0	R	0	R	0	R
49	<i>C. tropicalis</i>	19	I ^a	16,25	S	27,75	S	25,75	S	20,25	S
50	<i>C. glabrata</i>	21,5	S	18	S	0	R	0	R	0	R
Ref. SC	<i>C. albicans</i>	20	S	15	S	0	R	0	R	0	R

S, sensível

R, resistente

I, Intermédio

SDD, suscetível dependente da dose

I^a, Valor de diâmetro situado na sobreposição dos limites de classificação para a *C. tropicalis*

N.A, Não existem valores na literatura que nos permitam fazer uma classificação concreta

SDD**, valor de diâmetro que se encontra entre os intervalos estabelecidos para SDD e S

Espécie^b, identificação molecular correspondente a um misto de *C. albicans* e *C. africana* ou *C. africana*, isolado assumido como *C. albicans* uma vez que *C. africana* é uma sub-espécie da *C. albicans* (26)

A4. Referências de repetição de ensaio (ensaio repetição 04/12/2015)

Nº	Identificação	Anid (mm)	Anid (class.)	Anf B (mm)	Anf B (class.)	Vor (mm)	Vor (class.)	Flu (mm)	Flu (class.)	Pos (mm)	Pos (class.)
Ref. CBS	<i>C. glabrata</i>	21,5	S	21,75	S	0	R	16,25	SDD	16,5	SDD**
Ref. SC	<i>C. albicans</i>	22	S	17,5	S	0	R	0	R	0	R

S, sensível

R, resistente

SDD, suscetível dependente da dose

SDD**, valor de diâmetro que se encontra entre os intervalos estabelecidos para SDD e S

Y, Espécies classificadas como sensíveis apesar de ultrapassado o limite do intervalo definido como sensível na literatura (42)

A5. Atividade in vitro de cinco antifúngicos contra amostras pertencentes ao estudo B (Março a Abril de 2017)

Nº.	Identificação	Hospital	Local de Isolamento	Doente	Atividade <i>in vitro</i> dos cinco antifúngicos			
					Anfotericina B	Fluconazol	Posaconazol	Voriconazol
3	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.R.H.F.	S	S	I	S
36	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	E.M.S.R.	S	S	S	S
42	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	J.F.P.S.	S	R	R	R
43	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.S.R.F.R.	S	R	R	R
44	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.P.T.R.	S	R	S	S
53	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	Pus	A.H.S.S.	S	R	R	R
61	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	Pus	M.T.S.C.M.	S	R	R	R
62	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.M.G.	S	R	R	R
73	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.S.G.	S	R	R	R
85	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.M.S.V.R.	S	S	S	S
92	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.F.G.S.	S	S	R	I

94	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	E.F.O.Q.G.	S	I	R	R
97	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	L.L.A.	S	S	S	S
102	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.V.S.C.	S	I	R	R
104	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.F.S.O.N.	S	S	S	S
106	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	E.M.B.V.	S	S	S	S
107	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	D.P.B.B.	S	R	R	I
111	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	N.F.A.N.	S	S	S	S
155	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	E.M.B.V.	S	S	S	S
158	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	R.S.L.F.	S	I	S	I
159	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.I.C.G.S.M.	S	R	R	S
287	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.P.T.R.	S	R	R	R
288	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	E.D.P.C.	S	S	S	S
293	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	T.H.	S	R	R	R
294	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	T.M.C.	S	S	S	S
297	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.A.F.S.	S	S	S	S

306	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.C.A.C.	S	S	S	S
319	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.A.C.L.	S	S	S	S
323	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.F.C.C.	S	S	S	S
328	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.C.W.M.	S	S	S	S
330	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.S.F.S.	S	S	S	S
331	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	Y.I.S.	S	S	S	S
333	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.C.C.P.S.N.	S	R	R	R
353	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	V.M.M.C.	S	S	S	S
354	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.L.P.P.C.	S	S	S	S
362	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.M.C.S.F.	S	S	S	S
368	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.V.F.L.	S	S	S	I
385	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.A.G.M.M.	S	S	S	R
387	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	J.A.	S	I	S	S
393	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.S.M.	S	S	S	S
418	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.F.B.F.	S	S	S	S

419	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	Y.Y.A.E.	S	S	S	S
423	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.M.A.D.	S	S	S	S
426	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	F.J.L.	S	S	S	S
441	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.F.F.M.V.	S	R	R	R
443	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.I.G.T.	S	S	R	R
444	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.F.T.	S	S	R	S
448	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	V.I.A.S.P.	S	S	S	S
456	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.M.S.L.	S	S	S	S
462	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.P.M.M.	S	S	S	S
463	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	D.R.R.	S	S	S	S
464	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	L.J.N.G.	S	S	S	S
475	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	E.C.G.B.	S	S	R	R
484	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.C.R.F.C.	S	S	S	S
490	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.S.B.	S	S	S	S
494	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	V.F.A.D.M.	S	S	R	S

501	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.M.S.J.C.	S	S	S	R
505	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	D.R.N.N.	S	S	S	S
511	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.I.G.F.M.P.	S	S	S	S
515	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.J.F.S.	S	S	S	S
532	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.C.N.F.	S	S	R	I
538	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	R.A.M.B.M.	S	S	S	S
542	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.M.P.S.P.	S	S	S	S
553	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.V.M.R.P.	S	R	R	R
559	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.A.S.S.	S	S	S	S
565	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	N.M.F.	S	S	S	S
576	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.M.S.T.	S	S	S	S
595	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.J.G.R.	S	S	S	S
606	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.L.C.A.L.S.	S	I	S	S
609	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.J.P.S.D.	S	S	S	S
621	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.C.P.T.S.C.	S	R	R	R

629	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.E.L.	S	R	R	R
633	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	V.F.A.D.M.	S	S	S	S
634	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.M.D.S.M.	S	S	S	S
636	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	A.S.E.	S	S	S	S
638	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	T.M.N.P.	S	S	S	S
639	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	R.M.O.H.	S	S	S	S
640	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.P.C.G.P.	S	S	I	S
647	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.A.M.G.	S	R	S	S
664	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.A.W.	S	S	S	S
672	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	R.V.S.	S	S	I	S
673	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.P.Z.L.	S	R	R	R
679	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.E.S.	S	S	S	S
687	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.M.C.S.F.	S	R	R	R
696	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	E.A.L.P.	S	I	I	I
703	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.L.P.V.S.	S	S	S	S

705	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	H.J.M.F.	S	S	S	S
708	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.F.T.	S	S	S	S
723	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.A.S.S.	S	S	S	S
728	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.I.G.F.M.P.	S	S	S	S
729	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	G.A.R.A.C.	S	S	S	I
742	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	U. assética	M.L.E.P.G.S.	S	S	S	S
761	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.L.C.F.S.S.	S	I	I	S
903	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.P.M.M.	S	S	S	S
917	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.C.R.F.	S	S	S	S
772	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.A.V.C.	S	S	S	S
793	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	E.C.G.B.	S	R	S	S
794	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	O.L.N.	S	S	S	S
1170	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.M.A.M.V.	S	S	R	S
1182	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.A.C.C.	S	S	S	S
1188	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.S.G.A.	S	S	R	I

1189	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	V.F.A.D.M.	S	S	S	S
1194	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	T.S.R.T.	S	S	S	S
1195	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	L.D.	S	S	R	R
1197	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.S.C.F.M.L.	S	S	S	S
1232	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	R.M.F.C.B.	S	R	R	R
1087	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	D.F.V.	S	S	R	S
1098	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.C.C.L.	S	S	I	S
928	<i>C. albicans</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.M.C.P.	S	S	S	S
22	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.L.P.S.S.	S	S	R	S
124	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	L.J.D.A.	S	S	R	S
138	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.C.G.F.	S	S	R	S
329	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	T.N.C.	S	S	R	S
343	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.M.F.	S	S	R	S
376	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.I.C.B.	S	S	R	S
440	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	B.S.F.	S	S	R	S

557	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	L.J.D.A.	S	S	R	S
575	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	M.L.F.P.	S	S	R	S
635	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.F.C.	S	S	R	S
666	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	J.G.C.	S	R	R	R
677	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	I.M.M.N.S.	S	S	R	I
665	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	N.C.A.V.	S	S	R	S
710	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	S.M.S.P.	S	S	R	S
721	<i>C. glabrata</i>	Hospital 1	E. Vaginal	C.I.H.D.	S	S	R	S
583	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 1	E. Vaginal	F.M.C.C.R.	S	S	S	I
79	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 1	U. assética	L.V.C.S.	S	S	R	R
412	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 1	E. Vaginal	P.M.S.S.S.	S	S	R	S
95	<i>C. krusei</i>	Hospital 1	E. Vaginal	A.C.R.T.D.P.C.C.	S	R	I	S
9	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	A.J.M.C.	S	S	I	S
14	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.A.P.	S	R	R	R
17	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	J.M.M.	S	R	R	R

18	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	R.A.C.	S	I	I	I
19	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.F.S.	S	R	R	R
20	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	V.C.S.	S	S	R	S
21	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.J.L.J.	S	R	R	R
26	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Hemocultura	F.H.T.	S	S	S	S
27	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	A.J.M.C.	S	S	S	S
28	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Cateter	F.H.T.	S	S	R	R
29	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.C.	S	R	R	R
38	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	F.H.T.	S	S	S	S
39	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	I.P.M.S.	S	S	S	S
41	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.J.	S	S	S	S
45	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	J.M.M.	S	R	R	R
52	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	I.B.	S	I	R	R
56	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.C.	S	R	R	R
57	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.P.S.A.	S	I	R	R

64	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	G.J.V.M.	S	R	R	R
81	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	M.D.F.B.	S	S	S	S
82	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	L.M.L.N.S.	S	R	R	R
86	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Cateter	R.A.C.	S	S	S	S
88	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.C.F.C.	S	S	S	S
89	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.L.P.	S	S	S	S
96	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	C.A.M.B.	S	S	S	S
99	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Hemocultura	J.O.V.	S	S	R	I
115	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Ocular	M.B.V	S	S	S	S
121	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Ocular	F.M.S.A.D.	S	S	S	S
126	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	A.F.S.C.	S	S	R	R
143	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.J.C.	S	S	S	S
281	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.T.M.N.A.	S	S	S	S
295	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	E.M.N.S.	S	R	R	R
296	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	J.M.M.	S	I	I	I

308	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.F.M.	S	S	S	S
310	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	M.C.C.N.S.	S	S	I	R
338	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	C.L.F.J.	S	R	I	R
345	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Pus	V.M.C.B.C.	S	I	I	I
350	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.A.F.	S	S	S	I
372	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.T.	S	S	S	S
391	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.N.	S	R	R	R
408	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	F.M.A.M.	S	S	S	S
409	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.S.S.	S	S	S	S
413	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.V.M.	S	S	S	S
414	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.P.C.	S	S	S	S
451	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	T.E.	S	S	S	S
458	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	I.C.G.	S	S	S	S
459	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	I.C.G.	S	S	S	S

482	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	S. Brônquicas	J.S.R.V.	S	S	S	S
495	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Biópsia	J.S.R.V.	S	S	S	S
519	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	E.S.B.	S	S	S	S
528	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.N.	S	R	R	R
541	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	C.M.F.C.	S	S	S	S
563	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.F.C.A.G.	S	S	S	S
566	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	E.V.A.	S	R	R	R
588	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.F.P.S.	S	S	S	S
604	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.S.	S	S	S	S
608	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	T.L.	S	R	R	R
622	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	A.F.B.	S	S	S	S
632	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.M.	S	S	S	S
676	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Expetoração	M.C.S.	S	S	S	S
671	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.S.F.P.	S	S	S	S

694	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.M.	S	S	S	S
695	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	D.S.A.	S	R	R	R
701	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	P.R.C.	S	S	S	S
706	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.D.C.F.D.C.	S	S	S	S
709	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	Bílis	J.L.	S	S	S	S
713	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.M.C.A.S.R.	S	S	S	S
716	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	J.A.L.C.	S	S	S	S
741	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.C.P.C.S.	S	I	I	I
790	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	E.D.C.S.D.A.	S	S	S	S
1171	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	---	---	S	S	R	S
1180	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.R.V.A.	S	S	R	S
1181	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.C.M.	S	S	S	S
1185	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	M.C.J.N.S.	S	I	R	R
1083	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	U. assética	A.C.F.R.	S	S	S	S
931	<i>C. albicans</i>	Hospital 2	E. Vaginal	C.D.C.M.	S	S	S	S

787	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	L. bronco- alveolar	M.J.D.S.M.	S	S	R	S
788	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	U. assética	M.V.C.D.J.L.	S	S	R	S
792	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	U. assética	M.S.G.	S	S	R	S
101	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Pus	M.M.C.P.P.	S	R	R	R
47	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Hemocultura	M.M.C.P.P.	S	R	S	S
49	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Hemocultura	M.M.C.P.P.	S	S	S	S
68	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Pus	M.L.C.V.	S	S	S	S
123	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	U. assética	E.C.S.	S	S	R	S
344	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Hemocultura	A.A.P.O.	S	S	R	S
662	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Hemocultura	A.M.B.	S	R	R	I
670	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	U. assética	A.M.B.	S	S	R	R
681	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Outro produto	F.B.	S	S	R	S

736	<i>C. glabrata</i>	Hospital 2	Hemocultura	O.J.	S	S	R	R
337	<i>C. parapsilosis</i>	Hospital 2	S. Brônquicas	G.G.M.	S	R	R	R
692	<i>C. parapsilosis</i>	Hospital 2	Cateter	I.S.	S	R	R	R
1082	<i>C. parapsilosis</i>	Hospital 2	Hemocultura	I.M.M.	S	S	I	S
510	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	Pus	M.M.F.S.R.	S	I	R	S
653	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	Outro Produto	M.L.L.L.L.	S	S	R	I
725	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	M.L.D.L.L.L.	S	S	R	I
891	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	Pus	J.M.	S	S	R	S
1204	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	A.R.A.	S	I	I	S
11	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	F.R.R.A.	S	R	R	R
46	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	Pus	J.C.M.	S	S	R	S

98	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	H.M.V.S.S.A.	S	S	R	S
136	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	Pus	H.F.C.P.	S	S	R	I
283	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	F.R.R.A.	S	S	R	S
334	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	A.A.P.O.	S	S	I	S
371	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	U. assética	A.A.P.O.	S	S	R	I
450	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 2	---	---	S	S	R	R
348	<i>C. krusei</i>	Hospital 2	E. vaginal	L.M.S.G.	S	R	I	S
591	<i>C. krusei</i>	Hospital 2	U. assética	M.C.S.	S	R	I	S
596	<i>C. krusei</i>	Hospital 2	U. assética	M.J.G.D.F.	S	R	I	S
1	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.R.G.A.S.	S	S	S	S
8	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	L.M.A.A.	S	S	R	R
30	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	I.J.A.D.P.	S	R	R	R
33	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	N.A.S.S.	S	S	S	S
58	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	J.N.B.F.	S	R	R	R
72	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.L.M.R.	S	R	R	R

80	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.L.O.M.	S	R	R	R
132	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.D.D.C.	S	S	S	R
150	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.F.F.J.F.	R	S	S	S
157	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	I.I.S.M.	S	R	S	S
284	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.A.P.D.	S	R	R	R
299	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	U. assética	F.M.C.F.	S	S	S	I
303	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	C.P.A.F.S.	S	R	R	R
305	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.T.C.O.	S	S	S	S
321	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	F.L.D.B.	S	S	S	S
324	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.C.M.S.S.	S	S	S	S
373	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	N.C.R.C.G.	S	S	I	I
397	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.C.F.N.	S	S	S	S
434	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. auricular	J.T.S.M.	S	S	S	S
439	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	C.M.F.V.	S	S	S	S
472	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	F.L.C.D.	S	S	S	S

480	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.L.S.F.	S	S	S	S
504	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	F.L.D.B.	S	S	S	S
513	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	C.A.F.J.	S	R	R	R
534	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.C.L.V.E.	S	S	S	S
550	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	I.M.D.A.G.	S	S	S	S
554	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	R.C.F.L.	S	S	S	S
562	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	L.M.F.C.	S	S	S	S
564	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	U. assética	M.P.F.G.	S	S	R	R
569	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	L.P.D.S.	S	I	R	R
592	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.M.G.G.P.	S	S	S	S
624	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	C.S.P.C.	S	R	R	R
641	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.C.F.N.	S	S	S	S
644	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.A.C.R.F.	S	S	I	I
645	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	V.G.C.	S	S	S	I
656	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.M.P.P.S.	S	S	I	I

658	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	F.D.L.D.B.	S	S	S	R
663	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	R.M.G.S.	S	S	S	S
674	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.I.S.L.S.	S	S	S	S
675	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	C.O.S.D.	S	R	R	R
715	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	T.A.F.D.	S	S	S	S
720	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.S.O.M.	S	S	S	S
744	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	L.M.D.A.A.	S	S	S	S
810	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.B.R.S.	S	S	S	S
812	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	V.G.E.	S	S	S	S
789	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	U. assética	D.K.T.	S	S	S	S
1156	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	J.U.C.B.	S	R	R	R
1059	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.C.B.M.	S	S	R	S
1093	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.P.A.V.	S	R	R	R
1099	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	J.F.O.R.	S	R	R	R
923	<i>C. albicans</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.M.H.C.	S	S	S	S

800	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	D.M.A.B.	S	S	R	S
818	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	N.C.D.A.V.	S	S	R	S
71	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.D.M.	S	S	S	S
100	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.M.M.J.P.	S	S	S	S
325	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.A.V.S.	S	I	R	S
520	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	S.M.S.A.C.	S	S	R	S
555	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	M.J.R.M.C.	S	I	R	S
593	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	J.C.D.	S	S	R	S
660	<i>C. glabrata</i>	Hospital 3	E. vaginal	A.C.M.V.	S	S	S	S
485	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 3	---	M.E.V.C.	S	S	R	S
304	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 3	U. assética	A.J.O.	S	S	I	S
2	<i>C. krusei</i>	Hospital 3	E. vaginal	D.S.V.	S	S	S	S
32	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	J.S.R.	S	R	R	R
51	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	J.S.M.	S	S	I	I
55	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	D.P.O.T.	S	S	R	R

70	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	J.F.O.S.	S	R	R	R
75	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	M.P.P.C.N.	S	R	I	I
76	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Urinal	M.E.L.	S	S	S	S
77	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	C.N.L.	S	R	R	R
83	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.C.F.E.	S	S	R	R
84	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	J.S.A.	S	S	S	S
93	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.M.T.S.	S	S	I	S
103	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	V.V.G.	S	S	S	S
105	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	M.P.P.C.N.	S	S	S	I
109	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	O.A.V.H.	S	S	S	S
113	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.C.F.E.	S	R	I	R
129	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	J.A.M.	S	S	S	S
137	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	O.A.V.H.	S	S	S	S
145	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	A.S.A.S.C.	S	R	S	S
154	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	M.P.P.C.N.	S	S	S	S

290	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	M.C.C.G.	S	S	R	R
292	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	M.M.D.T.S.	S	S	S	S
318	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Hemocultura	F.E.M.T.S.	S	S	S	S
340	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	C.W.K.T.	S	S	S	S
342	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.M.P.	S	S	S	S
351	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.D.B.A.M.	S	S	S	S
352	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	C.S.N.M.	S	S	S	S
392	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.M.P.	S	S	S	S
401	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	N.R.P.A.	S	S	S	S
517	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	N.M.L.C.	S	S	S	S
522	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.P.V.F.	S	S	S	S
571	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	E.M.S.A.	S	S	S	S
590	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	C.S.D.M.	S	S	S	S
601	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	A.S.L.V.	S	R	R	R
603	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.A.P.L.	S	S	S	R

611	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	F.A.S.S.	S	S	S	S
651	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	C.N.L.	S	S	S	S
711	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	J.L.P.A.	S	S	S	S
737	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	Pus	C.L.S.D.M.	S	S	S	S
739	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	C.M.M.M.	S	S	S	S
808	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	E. vaginal	G.R.R.G.	S	S	I	S
809	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.P.S.S.	S	S	S	S
791	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	M.L.F.C.	S	S	S	S
799	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	F.A.S.S.	S	S	S	S
1152	<i>C. albicans</i>	Hospital 4	U. assética	L.D.	S	S	S	S
803	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	F.J.M.F.	S	S	R	S
805	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	M.C.C.G.	S	S	R	S
66	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	M.F.M.N.	S	S	R	S
282	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	M.J.G.S.	S	S	R	S
556	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	A.A.C.P.	S	R	R	R

607	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	A.A.C.P.	S	R	R	R
724	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	U. assética	M.T.M.F.	S	S	R	I
754	<i>C. glabrata</i>	Hospital 4	Pus	A.C.P.A.	S	S	R	R
67	<i>C. parapsilosis</i>	Hospital 4	Faneras	I.C.P.F.V.	S	S	S	S
112	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 4	U. assética	A.M.T.P.A.	S	I	R	S
149	<i>C. tropicalis</i>	Hospital 4	U. assética	J.J.S.D.	S	I	R	R
4	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	A.C.A.C.	S	S	S	S
5	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	B.T.V.C.	S	S	R	R
6	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	A.P.B.P.V.	S	R	R	R
7	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.J.R.D.	S	S	I	S
15	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.S.M.M.	S	R	R	R
25	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	A.S.M.A.M.	S	R	R	R
31	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	P.A.V.J.	S	S	S	S

34	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	H.I.C.P.	S	I	R	R
50	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	E.O.B.	S	R	R	R
65	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.F.F.A.B.	S	S	I	S
69	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	J.I.C.S.D.	S	R	R	R
90	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	---	---	S	S	S	S
300	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	J.A.S.C.	S	S	S	S
314	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	N.G.M.	S	S	S	S
339	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	A.R.C.D.	S	S	S	S
364	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	Fezes	T.M.M.P.	S	S	S	S
365	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	A.G.F.C.B.	S	I	R	R
366	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	C.M.S.T.	S	S	S	S
370	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	S.C.L.V.E.	S	S	S	S
381	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	D.J.F.F.	S	S	S	S
402	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	T.F.O.	S	R	R	R
442	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	I.R.N.P.	S	I	S	I

446	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	S.C.R.M.	S	S	R	R
487	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	Z.B.C.	S	S	S	S
626	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	J.M.L.I.X.	S	S	S	S
630	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.E.J.P.N.L.	S	S	S	S
669	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	D.S.	S	R	R	R
712	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.E.J.P.N.L.	S	S	I	S
802	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	H.L.B.M.	S	S	S	S
811	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	D.H.C.M.	S	R	R	R
886	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	V.J.A.	S	I	S	S
780	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	R.S.A.R.E.F.	S	S	S	S
797	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.H.C.P.	S	S	I	I
801	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	I.C.S.P.	S	S	S	S
1173	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	T.B.	S	R	R	R
1192	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	T.M.P.C.R	S	S	S	S

1200	<i>C. albicans</i>	Hospital 5	E. vaginal	S.C.X.C.	S	R	R	R
926	<i>C. glabrata</i>	Hospital 5	E. vaginal	D.C.B.A.	S	S	R	S
59	<i>C. glabrata</i>	Hospital 5	E. vaginal	J.M.N.O.S.	S	S	S	S
108	<i>C. glabrata</i>	Hospital 5	E. vaginal	J.M.N.O.S.	S	S	R	S
535	<i>C. glabrata</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.F.M.M.	S	S	R	S
779	<i>C. glabrata</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.F.B.P.S.	S	S	R	S
23	<i>C. krusei</i>	Hospital 5	E. vaginal	M.F.P.V.M.	S	S	S	S
523	<i>C. krusei</i>	Hospital 5	E. vaginal	S.A.G.O.	S	R	R	I
16	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.T.C.R.S.	S	R	R	R
24	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.L.C.M.A.A.P.	S	R	R	R
40	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	E.R.B.	S	S	S	S
48	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.L.S.D.	S	R	R	R
63	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.M.C.B.	S	I	R	R

110	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.M.S.C.	S	S	S	S
122	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	Z.M.V.A.O.	S	S	S	S
125	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.S.S.D.A.	S	R	R	R
289	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.M.M.R.B.	S	S	S	S
309	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	F.B.V.	S	S	S	S
326	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.I.G.R.S.	S	S	S	S
363	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	J.R.S.	S	S	S	S
378	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	Fezes	C.S.B.P.	S	S	S	S
379	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	P.S.M.R.	S	S	S	S
394	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.C.M.C.	S	S	S	S
410	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.G.G.C.P.	S	S	S	S
453	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.O.S.N.	S	S	S	S

455	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.M.B.R.G.N.	S	S	S	S
460	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. auricular	M.A.O.C.C.	S	S	S	S
470	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.M.A.R.	S	R	I	I
529	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.N.T.F.	S	S	S	S
560	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.A.B.C.M.	S	S	R	S
568	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.J.S.P.	S	S	R	I
570	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	V.A.P.C.	S	S	S	S
577	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.C.S.P.	S	S	I	S
579	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.C.R.J.P.	S	S	S	S
582	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.S.C.C.	S	R	R	R
610	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	J.R.R.F.	S	S	S	S
612	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.S.G.T.	S	S	S	S

614	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	C.M.P.P.A.	S	S	I	S
625	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	I.V.F.E.	S	S	S	S
631	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	B.T.A.	S	S	S	S
637	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.C.P.C.F.	S	S	S	S
646	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	C.S.H.M.	S	S	S	S
659	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.C.A.S.S.	S	S	S	S
726	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.R.F.M.D.	S	S	S	S
731	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.C.Q.P.	S	S	S	S
888	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	---	---	S	I	I	R
767	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	S.M.C.M.	S	R	R	R
782	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	U. assética	N.C.A.O.	S	S	I	I
786	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	E.J.S.P.	S	S	S	S

1154	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.P.M.O.	S	S	S	S
1160	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.P.M.G.	S	R	R	R
1172	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.L.C.F.	S	R	R	R
1178	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	J.C.A.M.	S	R	R	R
1046	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	U. assética	A.R.I.J.	S	R	R	R
1095	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	J.M.S.M.A.T.	S	R	R	R
1116	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.C.P.A.X.	S	S	R	S
1127	<i>C. albicans</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.G.B.F.	S	S	R	R
783	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	C.A.M.F.D.	S	S	R	S
902	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.J.C.G.M.	S	S	R	S
131	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	M.A.S.O.	S	S	R	S
317	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	U. assética	C.A.C.M.	S	S	R	S

349	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	U. assética	C.A.C.M.M.V.	S	S	R	S
389	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	A.B.	S	S	R	S
551	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	F.H.S.C.C.	S	S	R	S
602	<i>C. glabrata</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	N.M.R.R.M.	S	S	R	S
1091	<i>C. parapsilosis</i>	Outros Pontos de Recolha	Outro Produto	M.C.R.C.R.	S	S	S	S
471	<i>C. tropicalis</i>	Outros Pontos de Recolha	E. vaginal	R.P.S.M.	S	S	S	S
54	<i>C. krusei</i>	Outros Pontos de Recolha	U. assética	A.C.M.	S	I	I	S